Dalla cura alla scienza

Malattia, salute e società

nel mondo occidentale

Maria Conforti, Gilberto Corbellini,

Valentina Gazzaniga

Dalla cura alla scienza
di Maria Conforti, Gilberto Corbellini,Valentina Gazzaniga

Con contributi di
Stefano Canali, Francesco Cassata, Fabio De Sio

Direzione editoriale: Danco Singer
Coordinamento editoriale: Margherita Marcheselli
Redazione: Silvia Di Pietro, Giulia Stegagno, Eloisa Rindi
Segreteria di redazione: Alice Vedovati
Impaginazione: Fabio Lancini
Progetto e copertina: Susanne Gerhardt

Introduzione

La storia della medicina raccontata in quest'opera non è stata pensata a tavolino, ma è il frutto del tentativo, che chi scrive sta facendo da alcuni anni, di identificare contenuti trasversalmente utili per favorire o incrementare, presso diverse figure sociali e professionali, la comprensione delle origini e dell'evoluzione sociale, empirica, teorica e metodologica del sapere medico. Le figure in questione sono in primo luogo i professionisti dell'area biomedica e medico-sanitaria, ovvero coloro che si preoccupano di applicare o di far avanzare le conoscenze nell'ampio settore della pratica e della ricerca biomedico-sanitaria. A nostro giudizio una buona soluzione è esporre i temi in questione a queste figure nella fase della loro formazione universitaria. Ma i problemi e i contenuti della storia della medicina riguardano tutti coloro che hanno curiosità e interesse nei confronti del cambiamento delle condizioni di salute avvenuto nel corso dei millenni e dei secoli, e soprattutto del loro straordinario miglioramento recente.

Insegnamo storia della medicina e bioetica in facoltà mediche da quasi due decenni e ci siamo trovati a sperimentare le conseguenze dell'applicazione della "nuova tabella XVIII" negli anni 1987 e 1988 a partire dal nuovo ordinamento didattico varato nel 1986 (Decreto del Presidente della Repubblica n. 95/1986) e, in particolare, dei nuovi scopi stabiliti per il corso di laurea in medicina e chirurgia definiti dalla "nuovissima tabella XVIII", pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale il 30/10/1996. Con questa tabella, risultato di un'articolata evoluzione e a sua volta modificata più volte, si stabilisce che "lo studente deve acquisire le basi scientifiche e la preparazione teorico-pratica necessaria all'esercizio della professione medica" e che "la formazione deve caratterizzarsi per un approccio olistico ai problemi di salute della persona sana o malata, anche in relazione all'ambiente fisico e sociale che la circonda". Per realizzare tale obiettivo viene riconosciuta la necessità che lo studente sia portato ad acquisire, oltre alle conoscenze teoriche e pratiche indispensabili per lo svolgimento della professione, anche "la capacità di rilevare e valutare criticamente, da un punto di vista clinico, e in una visione unitaria, estesa anche alla dimensione socioculturale, i dati relativi allo stato di salute e di malattia del singolo individuo, interpretandoli alla luce delle conoscenze scientifiche di base, della fisiopatologia e delle patologie di organo e di apparato". Tale capacità critica e di inquadramento unitario dei problemi clinici e sanitari, tenendo conto dei contesti socioculturali, fa leva sull'acquisizione anche di conoscenze "dei valori etici e storici della medicina".

La nostra esperienza non si è limitata all'insegnamento, anche se nei corsi di laurea specialistica e delle professioni sanitarie collegati alle facoltà di medicina e chirurgia della Sapienza di Roma, la domanda didattica per la storia della medicina e la bioetica è stata subito molto alta. Accanto all'attività didattica eraindispensabile condurre ricerche storico-filosofiche spendibili a livello internazionale e lavorare alla divulgazione delle conoscenze storiche e delle controversie etico-sociali relative all'evoluzione del pensiero e delle pratiche in ambito biomedico, clinico e sanitario. Di conseguenza, ci siamo a più riprese posti il problema dei contenuti e dei metodi che potevano risultare più efficaci per migliorare la qualità della formazione medica, che risulta oggi caratterizzata, a livello dei*curricula*, da frammentarietà e scarsa coerenza epistemologica. Ciò tenendo conto degli sviluppi metodologici e tematici della ricerca storico-medica e della riflessione bioetica.

Questo testo è un'esposizione articolata dei contenuti delle lezioni che teniamo in anni diversi agli studenti dei corsi di laurea in medicina e chirurgia e dei corsi di laurea delle

professioni sanitarie, integrata con un inquadramento dei temi salienti che caratterizzano la ricerca storico-medica a livello internazionale.

Il testo riutilizza in parte dei saggi pubblicati nei volumi della*Storia della Civiltà Europea*, curata da Umberto Eco. L'opera è tuttavia completamente nuova per quanto riguarda il disegno degli argomenti, ed è stata pensata per fornire in modo controllato e funzionale quei contenuti che in base alla nostra esperienza abbiamo identificato come essenziali per capire da dove viene e verso dove sta andando la medicina. I capitoli sono stati scritti o riscritti per essere letti anche indipendentemente, ovvero per essere utilizzati come strumenti didattici con cui montare modularmente lezioni e corsi che devono inquadrare storicamente, epistemologicamente o eticamente qualche particolare problema medico.

Gli autori dedicano questo libro a Luciana Rita Angeletti, in segno di ringraziamento per aver ricostruito uno spazio accademico per la storia della medicina in Italia, e aver creato alla Sapienza di Roma un ambiente ottimale per svolgere ricerca e organizzare la didattica negli ambiti della storia, della filosofia e dell'etica della medicina.

Maria Conforti, Gilberto Corbellini, Valentina Gazzaniga

Una storia naturalistica delle malattie e della salute

di Gilberto Corbellini

Da un punto di vista naturalistico, malattia e salute sono termini che definiscono caratteristiche fenotipiche degli organismi associate a condizioni che possono essere analizzate e valutate nell'ambito di diversi contesti, conoscitivi e comunicativi: di conseguenza i significati delle parole malattia e salute possono risultare molto differenti tra loro sul piano dell'uso pragmatico. Detto meno cripticamente, a seconda che queste parole vengano utilizzate dal medico, o dal paziente, da un epidemiologo o da un economista sanitario, le fenomenologie categorizzate possono non coincidere. Nondimeno, gli avanzamenti delle conoscenze scientifiche hanno creato una sempre più sicura terraferma dove possono costruttivamente confrontarsi le diverse istanze che spingono alla concettualizzazione delle condizioni di salute e malattia.

Da un punto di vista evoluzionistico, il concetto di malattia definisce una fenomenologia antica quanto la vita stessa: si tratta del prodursi, a diversi livelli dell'organizzazione dei sistemi fisiologici dell'organismo individuale, di modalità di funzionamento in assoluto o relativamente disadattative rispetto al contesto ambientale di vita. Poiché tali disfunzioni sono conseguenze inevitabili dei vincoli chimico-fisici e biologici che governano l'organizzazione dinamica della materia vivente, la riparazione e prevenzione dei danni, vale a dire il mantenimento e il ripristino della salute, intesa come consonanza dell'organismo rispetto all'ambiente, sono parte integrante della logica del vivente.

L'origine delle malattie

L'evoluzione biologica non è un processo guidato verso qualche obiettivo prestabilito, come per esempio promuovere la salute degli esseri viventi, e la selezione naturale non sa prevedere il futuro. I meccanismi e i processi fisiologici sono imperfetti e le risposte biologiche delle popolazioni ai cambiamenti ambientali, quindi l'acquisizione di caratteristiche fenotipiche, fisiologiche e/o comportamentali, che consentono la sopravvivenza a fronte di nuove condizioni di vita, dipendono dalla variazione genetica disponibile e dai fattori che agiscono selettivamente (selezione naturale).

Questo significa diverse cose. In primo luogo che, non essendo la salute ma la sopravvivenza e la riproduzione ciò che dà luogo all'evoluzione, tra le risposte adattative alle sfide ambientali sono contemplati processi fisiologici che riducono le capacità funzionali del fenotipo o causano sofferenze, ma che possono incrementare la fitness, o efficienza riproduttiva, di quel fenotipo in rapporto ad altri. Si pensi, per esempio, alle anomalie genetiche che sono state conservate nel pool genico delle popolazioni che hanno dovuto affrontare la pressione selettiva degli agenti infettivi, ma anche alle risposte difensive e riparative utili per la sopravvivenza, ma che comportano effetti collaterali dannosi o rischi di malfunzionamento che possono dar luogo alle allergie o al cancro. Un'ulteriore implicazione del modo di funzionare dell'evoluzione è che la biologia umana, come quella di qualsiasi organismo vivente, contiene, di *default*, numerose "imperfezioni", che possono manifestarsi o possono predisporre l'organismo a condizioni da cui derivano sofferenze e rischi per la sopravvivenza. Alle imperfezioni si aggiungono le disfunzioni che si creano perché cambiano i contesti in cui le predisposizioni evolutive si esprimono.

Già i cambiamenti che hanno consentito all'uomo di diventare bipede – che risalgono a circa quattro milioni di anni fa circa e hanno trasformato una struttura anatomica adattata per essere sorretta da quattro arti in una sostenuta da due soli arti, disponendo verticalmente la colonna vertebrale – hanno predisposto il nostro scheletro a una serie di debolezze e limiti strutturali. In particolare, quelle modifiche sono all'origine delle varie manifestazioni del mal di schiena, soprattutto delle discopatie, e dei disturbi che colpiscono le articolazioni di chi pratica attività sportive in modo intenso. Inoltre, la rivoluzionaria soluzione locomotoria ha imposto vincoli anatomici alla struttura della pelvi femminile che, a fronte della concomitante tendenza a un aumento delle dimensioni del cervello, ha visto la riduzione drammatica del rapporto tra larghezza della pelvi e grandezza della testa del feto rispetto agli altri primati. E ciò è all'origine dei maggiori rischi di morbilità e mortalità dovuti al parto nella specie umana.

Numerosi tratti disfunzionali trovano poi spiegazione nelle pressioni selettive ambientali del passato. Parliamo delle variazioni genetiche responsabili di anomalie biochimiche, conservate nel pool genico delle popolazioni umane in quanto il loro manifestarsi in forme non letali incompatibili con la riproduzione, cioè negli eterozigoti, proteggeva contro specifici agenti infettivi. Ne sono tipicamente esempi le emoglobinopatie (anemia falciforme, talassemie o deficit di G6PD) che sono entrate nel pool genico delle popolazioni vissute in ambienti nei quali infieriva la malaria grave (da *Plasmodium falciparum*). Ma hanno la stessa origine le variazioni che causano la malattia di Tay Sachs, probabilmente protettive contro la tubercolosi, o quelle per la fibrosi cistica, che forse proteggevano contro le iniezioni gastrointestinali nei bambini, incluso il colera. Se si esaminano, inoltre, le caratteristiche dei processi dell'infiammazione o delle risposte immunitarie, è chiaro che si tratta di meccanismi che si sono selezionati per far fronte a problemi e stimoli diversi da quelli attuali. Per esempio, nei paesi sviluppati, oggi, le infezioni sono tenute sotto controllo, ma questo significa che alcune risposte fisiologiche di difesa di cui ancora noi disponiamo e che non vengono messe in funzione da stimoli che erano presenti negli ambienti del passato, possono essere attivate o influenzate nel loro sviluppo, in modo anomalo, da altre condizioni ambientali, e per questo dar luogo a malattie come quelle autoimmuni o quelle degenerative causate da processi infiammatori. Le patologie dell'età avanzata, a loro volta, sono il risultato, apparentemente paradossale, dell'abbattimento dei fattori di rischio ambientali, in particolare della riduzione delle infezioni, dell'aumento della disponibilità di cibo e della diminuzione dell'attività fisica: l'evoluzione biologica ha predisposto il nostro organismo per durare con efficienza fino a circa 75 anni, ma la qualità dell'invecchiamento dipende dalla programmazione precoce, sulla base degli stimoli ambientali, del metabolismo individuale.

Di fatto, solo nel corso dell'ultimo secolo e mezzo gli sviluppi della scienza e della tecnologia hanno migliorato decisamente le condizioni di vita, in particolare l'alimentazione e le strutture abitative, e hanno consentito di spiegare e, quindi, di poter agire sui fattori di rischio per la salute umana, cioé di curare e prevenire le malattie, e promuovere la salute. I miglioramenti della salute hanno agito e stanno agendo a loro volta sui fattori di rischio ambientali, e, se si vogliono impostare delle strategie efficaci di prevenzione diventa essenziale, oggi, tener conto delle dissonanze fra i tratti selezionati nell'ambiente dell'adattamento evolutivo e l'ambiente attuale.

La storia naturale, cioè evolutiva e culturale dell'uomo, ha condizionato le malattie e la salute attraverso tre principali fattori ambientali che hanno contribuito alla pressione selettiva da cui è emersa la nostra biologia: clima, disponibilità di cibo e malattie infettive.

Questi fattori hanno naturalmente agito insieme, come dimostra il fatto che molte proteine che influenzano la suscettibilità agli agenti infettivi sono attivate da vitamine e fattori nutrizionali e che i processi metabolici variano in rapporto alle latitudini geografiche.

La biologia delle malattie è stata condizionata anche da frequenti fenomeni di contrazione improvvisa della popolazione (*bottlenecking*), ovvero di isolamento di piccoli gruppi umani che davano luogo al cosiddetto "effetto del fondatore" con un aumento della frequenza di variazioni genetiche con effetti patologici. Le conseguenze per la salute umana di questi fenomeni, che hanno significativamente influenzato la diversificazione genetica delle popolazioni durante l'evoluzione attraverso gli spostamenti di piccole bande che si andavano distribuendo sul pianeta, sono efficacemente illustrate da situazioni storiche che hanno concorso a determinare una diversa frequenza di specifiche malattie ereditarie all'interno di differenti gruppi umani. Per esempio, le persecuzioni mortali a carico delle popolazioni di ebrei askenaziti delle regioni baltiche, lasciarono pochi superstiti, i quali ripopolarono le comunità. Tra quei fondatori vi erano portatori di rare mutazioni genetiche che predispongono a tumori della mammella e dell'ovaio: ciò spiega come mai la frequenza delle mutazioni del gene BRCA1, associate al tumore della mammella e dell'ovaio, è circa otto volte maggiore nei discendenti di quella popolazione ebraica rispetto alla popolazione europea in generale. Un analogo fenomeno di *bottlenecking* ha riguardato la colonizzazione dell'Islanda nel IX secolo da parte di un piccolo gruppo di fondatori. Tra loro vi erano portatori di una specifica mutazione nel gene BRCA2 (999del5), anch'essa associata al tumore della mammella, dell'ovaio e di altri organi, che è presente nello 0,6 percento della popolazione islandese ed è all'origine di quasi tutti i casi di tumore della mammella e dell'ovaio.

Clima e malattie

Il susseguirsi di glaciazioni e riscaldamenti nel corso del Pleistocene, e successivamente in diversi momenti della preistoria e della storia umana, così come le caratteristiche climatiche incontrate dai nostri antenati a diverse latitudini, hanno condizionato l'evoluzione della salute e delle malattie. La transizione all'agricoltura è avvenuta in coincidenza con una fase di riscaldamento, mentre le grandi carestie ed epidemie storiche hanno spesso coinciso con periodi di cambiamento climatico. I fenomeni di riscaldamento e raffreddamento della crosta terrestre, oltre ad avere conseguenze sulla disponibilità di selvaggina per i cacciatori-raccoglitori, influenzavano l'entità e la qualità dei raccolti, ma anche il ciclo biologico dei parassiti e dei vettori, nonché il comportamento dell'ospite umano e di conseguenza l'intensità di trasmissione di numerose infezioni.

Il clima ha giocato direttamente un ruolo importante nell'evoluzione delle malattie umane. Spostandosi nel corso delle loro migrazioni a diverse latitudini geografiche, i nostri antenati che uscirono dall'Africa si trovarono sottoposti a nuove pressioni selettive come conseguenza, per esempio, dell'esposizione a temperature più fredde e a una diversa durata e intensità delle radiazioni solari. Si spiegano in questo modo le variazioni della pigmentazione della pelle, che protegge contro il danno solare diretto e modula l'azione dei raggi ultravioletti su diverse vitamine del sangue che circola nei vasi periferici. In tal senso, il movimento delle popolazioni umane verso latitudini inferiori ha fatto sì che si selezionasse una pigmentazione via via più chiara, tale cioè da consentire gli effetti dei raggi solari necessari per la sintesi della vitamina D. La conseguenza, però, fu un maggior rischio per la salute a causa dell'azione dei raggi ultravioletti, che possono causare il cancro

della pelle, ridurre l'efficienza del sistema immunitario e distruggere le fibre di collagene.

Una malattia dipendente dal clima comparsa nel Neolitico e di cui le prime tracce fossili si trovano nei paesi della penisola scandinava è il rachitismo. Le popolazioni che si spostavano verso nord si trovavano a trascorrere progressivamente meno tempo all'aperto e lunghi inverni senza sole, per cui i bambini andavano incontro a gravi malformazioni dello sviluppo osseo per carenza di vitamina D (un pro-ormone, attivato nel nostro organismo dalla luce del sole, fondamentale per la regolazione dei livelli di calcio e fosforo). Probabilmente le popolazioni che si insediavano nei paesi con una ridotta intensità di raggi ultravioletti, erano anche selettivamente incentivate a consumare molto pesce, che è ricco di vitamina D. Il consumo di pesce è diventato ancora più importante, per prevenire il rachitismo, quando, con l'avvento dell'agricoltura, i cereali sono entrati a far parte della dieta dell'uomo: i cereali non contengono, infatti, vitamina D, ma solo un suo precursore.

Il problema di avere accesso al calcio per ridurre l'impatto del rachitismo ha rappresentato un fattore selettivo anche nello sviluppo della capacità di digerire il latte e i suoi derivati, dopo lo svezzamento. Normalmente l'enzima che digerisce il lattosio, la lattasi, cessa di essere attivo nell'uomo all'età di quattro anni circa. La dieta agricola creò una pressione selettiva che, tra 10 e 4 mila anni fa, favorì le mutazioni che consentivano di conservare la lattasi per sfruttare l'energia del lattosio, evitando gli inconvenienti dell'intolleranza. Le popolazioni che migravano verso climi meno caldi risentivano di un'ulteriore pressione selettiva a polimorfismi genici per la conservazione della lattasi, in quanto la tolleranza al lattosio compensava la ridotta produzione di vitamina D, permettendo di ricavare il calcio dai derivati del latte. Di fatto esiste un forte gradiente nord-sud e ovest-est per cui si va dal 5 percento in Scandinavia al 71 percento in Sicilia al 98 percento in Tailandia. L'intolleranza al lattosio è, quindi, la condizione "normale", ed è stato in virtù di alcune mutazioni geniche che consentono la persistenza dell'enzima lattasi, che una parte dell'umanità ha avuto accesso a una nuova fonte di calcio ed energia.

Si può persino immaginare che il culto del sole come divinità abbia origine dalla constatazione empirica che l'esposizione del corpo alla luce solare riduceva il rischio di ammalarsi nel periodo invernale, nonché dall'osservazione degli effetti benefici derivanti dal consumo invernale di frutta e verdura messa a seccare al sole durante la stagione calda. Il rachitismo era noto ai medici cinesi e romani, fu descritto nel Medioevo e rimase un grave problema sanitario nei Paesi del Nord Europa, con una accentuazione in Gran Bretagna dagli inizi del XVII secolo. Dalla fine del XVIII secolo si diffuse la somministrazione dell'olio di fegato di merluzzo, che contiene vitamina D, per il trattamento e la prevenzione di questa malattia.

Alimentazione e malattie

Per almeno cinque milioni di anni, i primati preominidi hanno ricavato le proteine fondamentali per la loro alimentazione quasi esclusivamente da vegetali, consumando inoltre una quantità proporzionalmente bassa di carboidrati. La loro dieta conteneva una quantità di fibre almeno dieci volte superiore a quella che assumiamo oggi. Il consumo complessivo di grassi era molto più basso, con una quantità minima di colesterolo e un certo equilibrio tra i diversi tipi di grassi polinsaturi, che erano prevalentemente di origine vegetale. La scarsità di cibo, dovuta al raffreddamento del clima durante il Pleistocene, venne affrontata sviluppando una dieta più varia, a base di radici, semi, frutti e carne. Una dieta che favoriva anche la selezione di comportamenti sempre più complessi e abilità

speciali nella costruzione di utensili per la caccia e la lavorazione delle pelli animali. In pratica, l'attività sociale connessa alla caccia e alla fabbricazione di utensili ha stimolato l'evoluzione di un cervello sempre più capace di apprendere e sviluppare prestazioni cognitive complesse.

I primi uomini assumevano un quarto delle calorie giornaliere dalla carne, che apportava anche amminoacidi e micronutrienti, in particolare sodio, potassio, calcio, ferro, zinco, iodio, e vitamina B12, assenti nella dieta vegetale. La dieta dei cacciatori-raccoglitori prevedeva che i due terzi delle calorie fossero di origine animale, ricavate metà dai muscoli e metà dal grasso (prevalentemente di tipo insaturo) delle prede, per cui nel corso del Pleistocene gli uomini diventarono essenzialmente cacciatori e mangiatori di carne. Nel corso dei due milioni e mezzo di anni trascorsi da quando il genere*Homo*ha fatto la sua comparsa con la specie *Homo habilis*, fino al Tardo Paleolitico, è avvenuto un lento adattamento anatomico e nutrizionale, oltre che comportamentale, al sistema di caccia e raccolta. Via via sono comparsi dei cacciatori con mandibole più piccole e intestini più corti (in modo da ridurre il consumo di energia a livello di questo organo per destinarne di più al cervello), ma con cervelli più grandi e quindi con aumentate capacità cognitive.

Il passaggio in modo stabile all'agricoltura e all'allevamento, cioè la domesticazione di piante e animali, è stato un processo che ha avuto luogo tra 12 e 9 mila anni fa, e ha riguardato in modo indipendente popolazioni localizzate in Medio Oriente, Egitto, India, Cina, Nuova Guinea, Americhe e Sahel africano. Siccome i primi tentativi di coltivazione di cereali risalgono a circa 20 mila anni fa, si pensa che per lungo tempo i cacciatori-raccoglitori abbiano saltuariamente praticato l'agricoltura, e che siano poi stati dei fattori ecologici e socio-demografici a rendere più vantaggiosa la sedentarizzazione e la vita agricola. Sta di fatto che 10 mila anni sono un tempo troppo breve perché la selezione naturale possa adattare la genetica di una specie a condizioni di vita completamente diverse. Gli adattamenti genetici più eclatanti degli uomini agricoltori sono stati possibili solo a fronte di fortissime pressioni selettive, come quelle esercitate dalle nuove malattie infettive epidemiche ed endemiche, favorite dal nuovo contesto ecologico. Mentre i cambiamenti dell'alimentazione non hanno avuto modo di selezionare varianti fisiologiche adattate ai nuovi alimenti; a parte alcuni casi particolari, come l'acquisizione da parte di alcune popolazioni della capacità di digerire il lattosio anche dopo lo svezzamento, di cui si è detto prima.

La principale innovazione dietetica determinata dalla transizione all'agricoltura è stata l'aumento della proporzione di carboidrati nella dieta come conseguenza dell'aumento del consumo di cereali, che potevano essere facilmente conservati e che, quindi, portavano sotto il diretto controllo dell'attività umana la disponibilità di cibo. Va ricordato che nessun altro primate, allo stato selvatico, si nutre di cereali e i cacciatori-raccoglitori ricavavano non più del 20 percento dell'energia dal consumo di semi di cereali. Indubbiamente c'erano dei vantaggi immediati nell'aumentare la quantità di carboidrati; sono dolci, e quindi preferibili, e ricchi di energia immediatamente disponibile. Ma la nuova dieta comportò la diminuzione del consumo di frutta e vegetali. Gli uomini del Paleolitico assumevano circa il 35 percento del fabbisogno energetico da frutta, vegetali e semi, variando tra quasi cento specie. L'uomo agricoltore scese al 20 percento restringendo progressivamente la variabilità delle specie vegetali di cui si nutriva. I primi agricoltori disponevano di meno carne, il che spiega l'iniziale diminuzione della statura e il peggioramento della salute. Inoltre non erano in grado di metabolizzare i micronutrienti presenti nei cereali, in quanto non erano ancora adattati a quell'alimento, e si trovarono a

ridurre il consumo di fibre solubili a favore di quelle insolubili, presenti nel grano e nel riso. Con il peggioramento dell'alimentazione e il concomitante aumento dell'attività fisica (gli agricoltori lavoravano per più tempo e svolgendo attività più faticose o innaturali rispetto ai loro antenati) aumentarono le patologie articolari e ossee e le anemie. Dai reperti ossei si evince che vittime di queste patologie erano soprattutto le donne, che andarono incontro a un numero maggiore di gravidanze, che ovviamente mestruavano perdendo quindi regolarmente sangue e che dovevano inoltre svolgere lavori domestici e agricoli.

Le conseguenze della nuova dieta, a livello metabolico, riguardarono in particolare l'equilibrio tra acidi grassi polinsaturi, con una diminuzione della proporzione dei cosiddetti omega-3 e di quelli a catene lunghe, cioé omega-6, come l'acido arachidonico e l'acido docosaesaenoico (DHA). La riduzione del consumo di DHA, che sono gli acidi grassi ottimali per costruire il tessuto cerebrale durante lo sviluppo fetale e infantile, associato all'aumentato consumo di acidi grassi omega-6, è stato messo in relazione con un aumentato rischio di essere colpiti da disturbi nervosi e mentali. Gli agricoltori iniziarono anche a produrre bevande fermentate, cioè alcoliche, e a coltivare e commercializzare la canna da zucchero: anche queste erano novità assolute nell'economia alimentare della nostra specie, ma soprattutto nuovi fattori di rischio per la salute. Un ulteriore progressivo cambiamento rispetto alla dieta del Paleolitico ha riguardato l'aumento del consumo di sodio, a scapito del potassio. Il maggiore consumo di sodio in rapporto al potassio ha fatto aumentare la pressione sanguigna media con il crescere dell'età, elevando significativamente il rischio di sviluppare malattie cardio- e cerebrovascolari. La riduzione del consumo di frutta e vegetali, sostituiti dai cereali (lo abbiamo già detto prima) ha incrementato il rischio di sviluppare alcuni tipi di tumore. Il livello di colesterolo nelle società agricole e industriali è raddoppiato rispetto ai cacciatori-raccoglitori e ai primati e questo, insieme al cambiamento del rapporto omega-6/omega-3 ha verosimilmente contribuito all'aumento delle malattie cardio- e cerebro-vascolari.

L'industrializzazione dei processi di produzione del cibo, se da un lato ha sconfitto le carestie producendo cibo a sufficienza e a costi accessibili per tutti, ha ulteriormente ridotto il consumo di fibre nella dieta umana, sia a causa dell'introduzione della tecnica di macinazione dei cereali con rulli che ha sostituito i mulini con macine di pietra, sia determinando un aumento del consumo di grassi polinsaturi omega-6, come conseguenza delle tecniche di estrazione dei grassi vegetali. Inoltre nella carne degli animali alimentati con cereali c'è un maggior contenuto di questi grassi. Dal momento, poi, che la produzione e il consumo di energia alimentare non procedono più di pari passo – nel senso che l'uomo ha sviluppato un'esistenza sempre più sedentaria e sganciata dalla necessità di procacciarsi il cibo, diventato disponibile in una quantità e con contenuti energetici largamente eccedenti il fabbisogno (almeno nel mondo industrializzato) – è cambiata anche la struttura corporea, con un aumento medio del tessuto adiposo e la riduzione di quello muscolo-scheletrico.

Pratiche alimentari e malattie nella storia umana

Diversi fenomeni medico-sanitari specifici, ad andamento epidemico o endemico di morbilità e mortalità, sono direttamente collegati agli stili alimentari umani, cioè alla combinazione tra pratiche agricole, situazioni climatiche e cibo. Tra quelli storicamente ed epidemiologicamente più significativi, meritano di essere menzionati lo scorbuto, il beriberi, il gozzo endemico, la pellagra e l'ergotismo.

Lo scorbuto è causato dalla carenza di vitamina C ed era in passato la conseguenza di una dieta povera di frutta e verdura, ovvero del consumo prolungato ed esclusivo di carne conservata sotto sale. Si manifestava nelle regioni fredde, in situazioni di assedio militare e divenne il flagello dei marinai quando iniziarono le grandi esplorazioni che prevedevano traversate oceaniche che duravano più di due-tre mesi. La malattia, manifesta i primi sintomi, come il sanguinamento delle gengive, dopo circa tre mesi trascorsi senza assumere vitamina C. Dopo altri due mesi senza vitamina C la pelle diventa secca e rugosa. A partire dal sesto mese si manifestano emorragie alle gambe e le ferite non si rimarginano, dopo un altro mese le gengive di gonfiano e diventano flaccide e violacee, mentre i denti si allentano e le vecchie cicatrici si riaprono. Inoltre, subentrano problemi cardiaci e respiratori. Dopo la diffusione, da metà Settecento, della patata come cibo popolare, che divenne la principale fonte di vitamina C, alcune gravi carestie dovute a perdita dei raccolti, come quella irlandese e scozzese del 1840, causarono terribili epidemie di scorbuto. Già alla fine del Seicento, comunque, si sapeva che il consumo di cavolo e succo di agrumi preveniva la malattia, e, nel 1747, il medico navale James Lind dimostrò che il succo di lime o di limone previene e cura lo scorbuto nei marinai. Nondimeno questa malattia rimase un problema sanitario grave fino a quando Casimir Funk, nel 1912, introdusse il concetto di malattie da deficit nutrizionale (per spiegare l'eziologia del beriberi, della pellagra, del rachitismo e dello scorbuto) e negli anni Venti del Novecento la ricerca biochimica isolò le vitamine.

Il beriberi è un'altra malattia causata da carenze nutrizionali, dovuta a un deficit di tiamina (vitamina B1) diffuso soprattutto tra le popolazioni con una dieta a base di riso, come nei paesi dell'Estremo Oriente, dove fino all'80 percento del totale delle calorie viene dal consumo del riso. La malattia si è diffusa e quindi aggravata nell'Ottocento, con l'introduzione della sbramatura del riso, che elimina la tiamina contenuta nella buccia, e la diffusione del consumo di riso raffinato nelle città orientali. In quei paesi si mangia anche il pesce crudo, che contiene l'enzima tiaminasi, che impedisce l'assorbimento della tiamina. Nonostante la scoperta, già nel 1900, dell'eziologia del beriberi, solo negli anni Settanta, in Oriente, si cominciò ad aggiungere artificialmente la tiamina al riso. La malattia è oggi prevalentemente associata all'alcolismo cronico, dato che l'alcool riduce l'assorbimento della tiamina.

La pellagra ha infierito tra le popolazioni europee che consumavano quasi esclusivamente mais. Le prime manifestazioni risalgono alla fine del Cinquecento, successivamente all'introduzione del mais dall'America, e diventano un problema sanitario grave dalla fine del Settecento. La pellagra è chiamata malattia delle tre "D": dermatite, diarrea e demenza. Potremmo aggiungere, prendendo a prestito la lingua inglese, una quarta D, quella di *death* (morte), dato che uccideva il 70 percento dei colpiti. In Italia era chiamata "mal del sole" perché compariva con l'equinozio di primavera o "scorbuto delle Alpi", tra i contadini delle montagne venete e lombarde. La causa della malattia è il deficit di niacina, una vitamina del complesso B, dovuto al consumo quasi esclusivo, soprattutto tra i poveri, di mais, che nel nord Italia era cucinato come polenta, e in cui la niacina si trova nella forma di niacitina non assorbibile. La malattia non riguardava gli Indiani d'America, che consumano mais cucinandolo come*tortillas*, in quanto trattavano i grani con tecniche tradizionali che consentivano alla niacina di liberarsi. Nonostante l'associazione evidente con la povertà, a lungo si è sospettata come causa una tossina presente nei grani di mais ammuffito. Le epidemie che colpirono gli Stati Uniti agli inizi del Novecento portarono a una serie di esperimenti che confutano l'ipotesi tossica e dimostrarono l'esistenza di fattori preventivi della pellagra (la niacina fu chiamata

PP,*pellagra preventing*) nell’alimentazione; fino alla dimostrazione dell’eziologia nel 1937.

L’ergotismo è un’intossicazione alimentare da*Claviceps purpurea*, un fungo che parassita la segale e produce una tossina che, mescolata alla farina con cui viene prodotto il pane di segale, può causare due forme cliniche: quella acuta o convulsiva, con spasmi e contrazioni violente che portano alla morte; quella debole e cancrenosa, con sonno carico di incubi, vesciche piene di siero che si formano sotto la pelle e arti doloranti che anneriscono seccando e fratturandosi a livello delle articolazioni. Noto anche come “fuoco sacro” o “fuoco di Sant’Antonio”, e spesso confuso con l’erisipela (un’infiammazione acuta della pelle causata dallo streptococco beta emolitico di gruppo A che causa la scarlattina e la febbre puerperale, ma anche da staffilococchi e altri batteri comuni), l’ergotismo era conosciuto dai Romani e già descritto in Germania nel II secolo. La diffusione epidemica iniziò sulle rive del Reno nell’857, arrivò in Francia agli inizi del X secolo e per secoli infierì in Europa occidentale uccidendo decine di migliaia di persone. Lo sviluppo del fungo era favorito dagli inverni umidi, mentre le forme di intossicazione che producevano l’ergotismo convulsivo erano inibite da una dieta ricca di vitamina A, vitamina presente, ad esempio, nei derivati del latte. La diffusione dell’ergotismo viene chiamata in causa per spiegare alcuni comportamenti di massa che nel Medioevo e agli inizi dell’Età Moderna erano classificati come episodi di “stregoneria”. Il famoso processo alle streghe di Salem, con oltre 200 persone accusate di stregoneria e 19 esecuzioni capitali nel villaggio di Salem nel New England nel 1692, potrebbe essere stato la conseguenza di una reazione religiosa integralista a una epidemia di ergotismo convulsivo. Dal XII secolo la malattia cominciò a regredire nell’Europa occidentale, probabilmente come conseguenza dell’uso di seminare la segale mescolata al grano, e in questo modo riducendo il consumo di farina di segale, o della sostituzione, in alcune zone, del pane di segale con quello di grano. Inoltre, il mutamento climatico, con la fase di microglaciazione che si apprestava a colpire l’Europa, caratterizzata da freddo più intenso e secco, diventava svantaggioso per il fungo. Agli inizi del XIV secolo l’ergotismo era quasi scomparso nell’Europa occidentale, ma continuò a manifestarsi sporadicamente e nell’Ottocento era ancora diffuso in Russia.

Il gozzo endemico e il cretinismo sono condizioni cliniche conosciute fin dall’Antichità, che colpivano le persone nella cui dieta mancava lo iodio, in quanto abitavano in aree geografiche che, trovandosi lontane dal mare come nel caso degli abitanti delle regioni montane dell’Europa centrale e in particolare delle zone alpine o per motivi strettamente geologici come nel caso di alcune isole, sono prive di questo elemento essenziale al funzionamento normale della tiroide. Insieme a malaria e pellagra, il gozzo era una delle endemie più gravi che si trovò ad affrontare la sanità pubblica dell’Italia postunitaria. Nel caso del gozzo endemico (si parla di malattia “endemica” quando più del 5 percento della popolazione ne soffre) l’assenza di iodio nella dieta determina una bassa quantità dell’ormone tiroxina (uno dei due ormoni tiroidei) che determina a sua volta elevati livelli di TSH (*thyroid-stimulating hormone*), cioè dell’ormone che stimola l’attività della tiroide con conseguente proliferazione e crescita cellulare che si manifestano nel caratteristico rigonfiamento (iperplasia) della ghiandola tiroidea (gozzo). Il cretinismo, invece, è un deficit cognitivo che colpisce le persone che vivono in zone dove manca lo iodio; dopo essere stato descritto da scrittori dell’antica Roma e rappresentato da pittori medievali, nel Settecento e nell’Ottocento era raccontato come fenomeno caratteristico delle zone alpine dell’Europa e ritenuto il prodotto dell’aria stagnante delle valli montane. L’introduzione agli inizi del Novecento del sale iodato ha eliminato questa condizione dalla maggior parte dei paesi sviluppati.

L’enigma delle origini della resistenza all’insulina e del diabete mellito

L’aumento delle dimensioni del cervello nel corso dell’evoluzione umana creò il problema di reperire l’energia necessaria da destinare a una struttura che si è triplicata in due milioni di anni (da 450 a 1450 grammi) e che, pur rappresentando solo il 3 percento del peso corporeo, consuma oltre il 20 percento dell’energia. L’accorciamento dell’intestino, per esempio, ha permesso al cervello di utilizzare più energia. Inoltre, come si è detto, anche per consentire la crescita del cervello nell’impossibilità di modificare la larghezza della pelvi, lo sviluppo dell’encefalo fu differito dopo la nascita, facendo venire al mondo neonati sempre più immaturi. Rimaneva, però, il problema di garantire un sufficiente apporto energetico al cervello sia nel corso dello sviluppo del feto sia attraverso l’allattamento materno.

Mettendo in relazione le esigenze metaboliche di un fenotipo umano che doveva garantire costante apporto energetico al cervello e l’aumento del diabete nelle società più ricche, nonché il fatto che i gruppi umani che passavano da abitudini alimentari frugali agli stili occidentali diventavano obesi e diabetici, il genetista James Neel propose nel 1962 l’“ipotesi del genotipo parsimonioso” (*thrifty genotype*) o dei geni parsimoniosi (*thrifty genes*). L’idea è che fosse selettivamente vantaggioso nel corso dell’evoluzione disporre di geni che determinano una resistenza all’insulina, in modo da consentire un accumulo di tessuto adiposo nei periodi in cui c’è grande disponibilità di cibo, da utilizzare nelle fasi di carestia. Inoltre, una resistenza selettiva di alcune cellule, come quelle muscolari, all’insulina avrebbe lasciato più glucosio a disposizione del cervello.

Con la transizione a una dieta basata su prodotti agricoli, in particolare i cereali che sono ricchi di zuccheri, ma ancor più decisamente nelle moderne società del benessere, dove abbondano alimenti ricchi di calorie e in cui l’attività fisica è scarsa, la predisposizione a sviluppare la resistenza all’insulina si sarebbe trasformata in un rischio elevato di diventare obesi e ammalarsi di diabete mellito non insulino-dipendente, o di tipo II. Il diabete di tipo II si sviluppa nell’età adulta a causa di una diminuita sensibilità del tessuto adiposo dei muscoli e del fegato all’azione dell’insulina. Questa malattia, che dipende dall’interazione tra livello genetico di sensibilità all’insulina e fattori ambientali, si profila come una delle principali emergenze sanitarie: si stima che siano circa 160 milioni le persone colpite da diabete nel mondo (3 milioni in Italia, con 2 milioni di malati probabilmente non diagnosticati) e che il numero sia destinato a raddoppiare nei prossimi dieci anni.

L’ipotesi del genotipo parsimonioso per spiegare l’origine della resistenza all’insulina e del diabete mellito non è in realtà fondata. La ricerca paleoantropologica ha dimostrato che i cacciatori-raccoglitori non attraversavano fasi di abbondanza di cibo e fasi di carestia. Le carestie sono arrivate con l’agricoltura. Negli ultimi vent’anni si è visto che il feto stesso acquisisce un’insensibilità all’insulina allo scopo di ottimizzare i risultati immediati dello sviluppo, in particolare per lo sviluppo del cervello. Una serie di studi epidemiologici ha mostrato, agli inizi degli anni Novanta, che i bambini sottopeso alla nascita (specialmente se sottonutriti durante gli ultimi mesi di gravidanza) sono più a rischio di sviluppare obesità, diabete e malattie cardiovascolari nell’età adulta. In pratica, l’ipotesi avanzata nel 1997 da David Baker, detta del “fenotipo parsimonioso” (*thrifty phenotype*), assume l’esistenza di meccanismi genetici ed epigenetici che controllano la distribuzione dell’energia a livello fetale, essenzialmente per favorire lo sviluppo del cervello e per preparare l’organismo alle condizioni alimentari che incontrerà dopo la nascita. Se quello

che l'organismo troverà nell'ambiente sarà in dissonanza con le aspettative metaboliche programmate, nel corso della vita sarà molto più a rischio di sviluppare disturbi metabolici e malattie cardiovascolari.

È stato anche ipotizzato, con validi argomenti, che la resistenza all'insulina sia da mettere in relazione anche con la risposta alle infezioni; ovvero che servisse alle esigenze metaboliche di un sistema immunitario impegnato a tenere a bada le minacce rappresentate dagli agenti infettivi di tipo cronico che colpivano i cacciatori-raccoglitori praticamente nel corso di tutta la loro vita. Di conseguenza, il diabete e le patologie cardiovascolari sarebbero dovute a reazioni infiammatorie aggravate dai moderni stili di vita e dall'allungamento della vita stessa, che appunto consente un'accentuazione dei danni dovuti a un aumentato processo infiammatorio.

Due concetti storico-epidemiologici: le transizioni demografico-sanitarie e le rotture della patocenosi

Per centinaia di migliaia di anni, prima come cacciatori-raccoglitori e poi come agricoltori, gli uomini avevano un'aspettativa di vita che non superava i trent'anni. Larga parte della mortalità era concentrata nella prima infanzia. Ancora un secolo e mezzo fa, nelle città industrializzate dell'Inghilterra, circa metà dei bambini moriva prima dei cinque anni. I cambiamenti più drammatici per quanto riguarda la storia delle malattie e della salute umana hanno riguardato il peso relativo delle malattie infettive sulla struttura della morbilità e mortalità, come conseguenza delle trasformazioni sociali, economiche e culturali. Queste transizioni epidemiologiche o sanitarie vengono descritte a partire da un modello introdotto nel 1971 dal demografo Abdel R. Omran per illustrare le conseguenze demografiche del passaggio da una situazione in cui prevalevano le infezioni da patogeni a uno in cui prevalgono le malattie croniche, dovute agli stili di vita creati dall'uomo. Nel modello originale di Omran venivano distinte tre fasi: l'*età delle pestilenze e delle carestie*, in cui la mortalità è alta e fluttuante, l'aspettativa di vita è bassa e oscilla tra 20 e 40 anni, e la popolazione rimane demograficamente stabile; l'*età delle pandemie in ritirata*, in cui la mortalità declina progressivamente, via via che i picchi epidemici diminuiscono di frequenza, l'aspettativa media di vita aumenta da circa 30 a circa 50 anni e la crescita della popolazione diventa esponenziale; l'*età delle malattie create dall'uomo e degenerative*, in cui la mortalità continua a declinare e diventa quasi stabile a un livello relativamente basso, l'aspettativa di vita oltrepassa i 50 anni con la fertilità che diventa il fattore cruciale di controllo della crescita demografica.

Essendo il principale interesse di Omran l'evoluzione demografica della popolazione umana, il suo modello non dice molto sulla prevalenza delle malattie nei diversi stati della transizione sanitaria e riguarda la storia umana dopo il passaggio all'agricoltura. Infatti, come si dirà più avanti, prima dell'agricoltura le pestilenze non esistevano. E nemmeno le carestie. Comunque, nell'età delle pestilenze e delle carestie, quindi dopo la transizione all'agricoltura, sono predominanti, come cause di morte, le malattie infettive e da malnutrizione. Nell'età delle pandemie in ritirata si assiste a un miglioramento della salute pubblica e dell'alimentazione, per cui cominciano a diminuire rapidamente i tassi di mortalità neonatale e infantile. Nell'età delle malattie create dall'uomo e degenerative (quella in cui attualmente viviamo) aumenta l'assunzione di grassi e calorie e diminuisce l'attività fisica, per cui aumentano l'ipertensione e l'aterosclerosi e, dato l'incremento dell'aspettativa di vita, le malattie non trasmissibili (cronico-degenerative) sopravanzano quelle infettive e da malnutrizione. Nell'ultimo mezzo secolo si è palesata un'ulteriore fase

della transizione sanitaria, detta*età delle malattie degenerative ritardate*, in cui le malattie cardiovascolari e il cancro sono le principali cause di morbilità e mortalità, ma gli sforzi per migliorare trattamento e prevenzione evitano la morte di molte persone affette da queste patologie e ritardano la comparsa degli eventi primari: in pratica la mortalità e le forme più gravi si spostano verso un'età sempre più avanzata.

Lo storico della medicina Mirko Grmek ha proposto, a sua volta, di leggere in chiave dinamica le trasformazioni a cui è andato incontro il complesso delle malattie, soprattutto quelle infettive, che nelle diverse epoche hanno gravato sull'esistenza umana. Richiamandosi alla lunga tradizione di tentativi per trovare una qualche regola o legge in grado di spiegare e quindi predire l'andamento delle epidemie o il tipo di malattie che colpiscono una popolazione a fronte di diversi cambiamenti ambientali, Grmek ha preso a prestito la nozione di*biocenosi*, che nell'ecologia caratterizza l'insieme di tutti gli organismi presenti in un ecosistema, proponendo il concetto di*patocenosi*, inteso come l'insieme degli stati patologici presenti all'interno di una data popolazione in un determinato momento. In pratica, egli ha ipotizzato l'esistenza di una dinamica globale delle malattie, di cui sarebbe possibile determinare qualitativamente e quantitativamente i parametri nosologici in un dato contesto spazio-temporale, e all'interno della quale la frequenza e la distribuzione di ogni malattia dipenderebbero, oltre che da diversi fattori endogeni ed ecologici, dalla frequenza e dalla distribuzione di tutte le altre malattie. Un postulato della teoria afferma che, quando le condizioni ecologiche al contorno rimangono stabili, la patocenosi tenderebbe verso uno stato di equilibrio, soprattutto in una situazione ecologica stabile, con un piccolo numero di malattie molto frequenti e un grande numero di malattie molto rare. Di conseguenza, l'emergere di nuove malattie sarebbe dovuto a una rottura di questo equilibrio prodotta dalle modificazioni delle condizioni ecologiche che possono per esempio aprire nuove vie di trasmissione agli agenti infettivi. Grmek ha applicato il concetto di patocenosi per descrivere l'evoluzione delle malattie umane, identificando nelle grandi transizioni epidemiologiche che saranno descritte nelle prossime sezioni altrettante "rotture della patocenosi". Le principali "rotture" relativamente all'equilibrio tra le malattie infettive si sono avute con la transizione all'agricoltura, con la cosiddetta scoperta delle Americhe e l'"unificazione microbica del mondo" e, infine, con l'emergere di nuove malattie infettive o il riemergere di infezioni antiche come conseguenza delle trasformazioni ecologiche, dei viaggi intercontinentali e della sopravvivenza di persone immunodepresse nelle moderne società sviluppate.

L'evoluzione delle malattie infettive: dal Paleolitico alla transizione agricola

Le malattie infettive, in quanto potenzialmente in grado di sterminare larghi segmenti di popolazioni, soprattutto i bambini, sono progressivamente diventate, in particolare durante e dopo la transizione all'agricoltura, il più importante fattore selettivo influenzando la struttura genetica delle popolazioni umane. Precedentemente alla transizione agricola la situazione dei rapporti tra la specie umana e i suoi parassiti patogeni era diversa. I primi uomini si sono portati appresso diversi "patogeni di famiglia", cioè parassiti condivisi con gli antenati ominidi: pulci, vermi, protozoi, salmonella, stafilococchi e streptococchi. Le punture di insetti, i morsi di animali, la lavorazione e il consumo di cibo contaminato sono stati l'origine di zoonosi come la tubercolosi aviaria, la leptospirosi, la schistosomiasi, il tetano, la tripanosmiasi, la trichinosi. Gli ominidi che stavano in foresta e poi i cacciatori-raccoglitori vivevano in piccole bande isolate che si spostavano in continuazione, per cui non consentivano ad agenti responsabili di infezioni acute, come morbillo e vaiolo, di diffondersi epidemicamente. L'epidemiologia quantitativa ha, infatti,

dimostrato che per ogni agente di infezioni acute, in particolare virus, esiste una soglia numerica di popolazione, che è sempre dell'ordine di alcune migliaia di individui, al di sotto della quale l'agente stermina tutti gli ospiti prima che alcuni riescano a reagire immunologicamente, sopravvivendo e trasmettendolo ad altre bande, e quindi si estingue. Pertanto, dal momento che le bande di cacciatori-raccoglitori erano mediamente composte da massimo 100-150 individui, non potevano manifestarsi epidemie di infezioni acute. Per quanto riguarda i virus, i nostri antenati cacciatori-raccoglitori potevano ospitare solo virus che davano luogo a infezioni croniche, ovvero in grado di persistere o rimanere inerti per decenni. Probabilmente, una serie di agenti infettivi fu acquisita incidentalmente a causa delle infezioni endemiche che colpivano in alcune regioni gli animali selvatici.

L'agricoltura si affermò sia perché la sedentarizzazione consentì di fare più figli, e quindi per un motivo demografico, sia perché l'ambiente cambiò come conseguenza del riscaldamento del clima che determinò il ritirarsi dei ghiacciai e l'innalzamento del livello dei mari. In Europa questo comportò una drammatica transizione ecologica. Fino a 6-5 mila anni a.C. la prateria umida e fredda dell'Eurasia ospitava mandrie di mammuth e rinoceronti vellosi, cavalli, bisonti e renne. Successivamente i pachidermi scomparvero, i grossi animali divennero rari e la selvaggina si ridusse a cervi e cinghiali e, in montagna, orsi, stambecchi e camosci. In compenso, si insediarono legioni di roditori. La salute delle popolazioni umane, con il cambiamento climatico, peggiorò, soprattutto a causa di una crisi alimentare che determinò un provvisorio declino demografico. Tranne che nel Nord Europa dove il clima più caldo incrementò la disponibilità di cibo dalle aree paludose. Ma nel corso del Mesolitico l'*Homo sapiens*aveva acquisito conoscenze sulle caratteristiche alimentari, nonché sugli effetti tossici o medicamentosi, della nuova flora, che consentì il progressivo e definitivo passaggio all'agricoltura anche in Europa.

L'addomesticamento e l'allevamento degli animali hanno avuto inizio nel Mesolitico, cioè intorno a 18 mila anni fa, ma solo con la vita sedentaria e l'agricoltura si è affermata in modo sistematico la stretta convivenza tra uomini e altri animali. La vicinanza ha determinato scambi reciproci di agenti infettivi. In generale, le nuove condizioni ecologiche create dalla vita sedentaria e dall'attività agricola e di allevamento hanno prodotto la prima fondamentale modificazione della patocenosi. In particolare, gli insediamenti umani, incrementando il numero di individui concentrati in un luogo e quindi intensificando i contatti con i vettori umani e non umani di parassiti, favorirono la trasmissione e l'adattamento all'uomo di un numero crescente di agenti infettivi. Soprattutto, le nuove condizioni hanno consentito agli agenti infettivi di sviluppare anche tratti responsabili di una più elevata virulenza e patogenicità per l'ospite umano.

Due casi illustrano bene alcune delle conseguenze della transizione all'agricoltura: l'emergere della malaria grave e l'aggravarsi della schistosomiasi. I plasmodi della malaria, trasmessi dalle punture della zanzara del genere*Anopheles*, hanno accompagnato l'uomo nel corso di tutta la sua evoluzione e si sono adattati a una convivenza con l'uomo basata sulla lievità delle forme cliniche dell'infezione. Con l'invenzione dei metodi di agricoltura praticati nelle foreste si determinò una selezione dei vettori di contagio, ovvero le zanzare, che divennero estremamente antropofili, pungendo esclusivamente l'uomo e sfruttando come focolai riproduttivi le modificazioni ambientali create dall'attività agricola. Di conseguenza, fu possibile, per una variante del*Plasmodium falciparum*più virulenta e patogena, diffondersi e causare la malaria grave o terzana maligna, che ha esercitato una pesantissima pressione selettiva sulle popolazioni umane tra cui il parassita è circolato. Pressione che si mantiene ancora oggi a fronte delle centinaia di milioni di casi clinici

all’anno, concentrati per circa il 90 percento nell’Africa sub-sahariana. I dati genetici e genomici riguardanti la diversificazione evolutiva delle specie di*Anopheles*antropofile, in particolare il complesso*gambiae*nell’Africa sub-sahariana, e di*Plasmodium falciparum*confermano l’ipotesi che la malaria grave si diffuse con l’agricoltura.

Anche la schistosomiasi, causata da platelminti del genere*Schistosoma*che usano molluschi gasteropodi d’acqua dolce come ospite intermedio, e che dopo la malaria è la malattia tropicale con la più elevata prevalenza mondiale, era un’infezione che colpiva già i cacciatori-raccoglitori e altri primati a bassi livelli di intensità. Con la sedentarizzazione, che privilegiò le valli fluviali, aumentò la frequenza dei contatti tra l’uomo e i molluschi, e quindi anche la prevalenza dell’infezione. La regione fluviale in cui si registrò un aumento drammatico della malattia fu la valle del Nilo. Storicamente, nessun’altra popolazione umana ha sofferto in modo così costante e grave per la schistosomiasi o bilharziosi (dal nome dello scopritore dell’agente causale, Theodor Bilharz) come i contadini egiziani. La schistosomiasi si è poi diffusa nelle regioni caraibiche e in Sud America con la tratta degli schiavi, mentre per motivi dovuti a fattori ecologici e a diverse suscettibilità dei molluschi d’acqua dolce sono rimaste indenni le valli dell’Indo e del Gange, nonché quella del Mississippi.

Dunque l’agricoltura peggiorò le condizioni sanitarie. I primi coltivatori non solo si nutrivano in modo meno sano, ma erano soggetti a malattie infettive più gravi. I primi insediamenti umani erano circondati da rifiuti ed escrementi, con roditori e insetti che mettevano continuamente in circolazione gli agenti infettivi. Decine di nuove malattie si diffusero a partire dal 6000 a.C. circa, come conseguenza dei contatti con gli animali domestici e dei cambiamenti ecologici che modificarono le pressioni selettive e le opportunità di trasmissione degli agenti infettivi. Si è ipotizzato che la scabbia, il morbillo, la tigna, l’echinococco egli ascaridici siano stati passati all’uomo dal cane, il vaiolo, la tubercolosi e la tenia dai bovini e il distoma, la febbre maltese e il carbonchio dalle pecore e dalle capre. I maiali, a loro volta, ci avrebbero trasmesso la trichinosi, gli uccelli acquatici l’influenza e i roditori la peste. La febbre tifoide sarebbe stata diffusa dall’uso del letame come concime. In realtà, l’analisi dei genomi dei microrganismi mette in luce processi filogenetici assai più complessi e in diversi casi sta confutando o rivoluzionando le conoscenze sulle origini evolutive degli agenti delle malattie infettive umane.

L’evoluzione delle malattie infettive: dall’Antichità al Medioevo

La rapida espansione della vita urbana esercitò una forte pressione sull’evoluzione delle malattie infettive. Nell’arco di circa 1500 anni, dal 3000 a.C. al 600 a.C. circa, le città hanno visto aumentare di dieci volte il numero di abitanti. In una prima fase le diverse civiltà, sviluppandosi in contesti ecologici diversi e a distanze considerevoli, quindi relativamente in isolamento, acquisirono differenti serie di malattie infettive prevalenti. Ciò determinava lo scatenarsi di gravissime epidemie nel momento in cui quelle civiltà venivano in contatto attraverso guerre o campagne di conquista, dato che i profili immunitari delle popolazioni che si confrontavano erano diversi e che agenti infettivi del tutto nuovi si diffondevano nelle città o negli eserciti.

Gli scambi commerciali e i conflitti bellici accelerarono, quindi, i processi di coevoluzione dell’uomo e degli agenti infettivi. Di solito, ma non sempre, gli agenti patogeni diventavano meno virulenti per garantirsi maggiori chance di sopravvivenza, mentre la pressione selettiva esercitata dalle nuove infezioni produceva nella popolazione

l'acquisizione di forme di resistenza genetica alle malattie. Attraverso queste dinamiche coevolutive, le infezioni divennero endemiche e si mantennero nelle popolazioni infettando soprattutto i bambini, che terminato l'allattamento materno e prima dell'avvento delle vaccinazioni, erano alla mercé degli agenti infettivi. Nei testi ippocratici si trovano descritte in abbondanza febbri, in buona parte dovute a infezioni gastrointestinali, ma anche a setticemie e infezioni post-parto; le febbri remittenti erano verosimilmente dovute a malattie dell'apparato digerente, mentre quelle intermittenti a malaria. Inoltre, si parla di cancrene, di molte malattie dell'apparato respiratorio e anche di casi di tubercolosi; non ben distinte tra loro erano le polmoniti e le pleuriti. Lo studio dei testi ippocratici che raccolgono casi di malattie, come il trattato intitolato*Epidemie*, mostra che i tipi di malattie e le proporzioni tra esse nell'Antichità classica erano già grosso modo quelli che caratterizzeranno la storia dell'Europa fino alla metà del XIX secolo. Differenze significative pur tuttavia rimangono: per esempio il morbillo, la rosolia e diverse malattie virali, che entreranno stabilmente nel quadro patologico dell'Età Moderna, erano assenti nell'Antichità; allo stesso modo mancavano la sifilide e la blenorragia, le grandi endemie di vaiolo e lebbra, il colera e l'influenza. Infine per le condizioni igieniche e demografiche dell'età classica, non si manifestavano casi numerosi e concentrati di complicazioni paralitiche dovute a poliomielite.

L'intensificarsi dei contatti tra le civiltà eurasiatiche e nordafricane innescò un primo processo di unificazione microbica, cioè di condivisione tra queste civiltà degli agenti infettivi. Il processo si manifestò attraverso eventi drammatici, cioè con l'esplosione di improvvise epidemie dovute ad addensamenti di popolazioni, come nel caso della cosiddetta "peste di Atene" del 430 a.C. che fu favorita da un'elevata concentrazione di persone all'interno della città, voluta da Pericle per proteggere gli Ateniesi durante la guerra del Peloponneso. Si è a lungo discusso sulla natura dell'agente infettivo responsabile dell'epidemia che devastò Atene, che per Tucidide veniva dall'Etiopia, e che poteva essere o tifo esantematico o febbre tifoide o qualche forma di febbre emorragica. La prima "pestilenza" sul territorio europeo di cui si ha notizia, grazie al racconto di Diodoro Siculo, colpì gli assedianti di Siracusa nel 413 a.C. e aveva tutte le caratteristiche della malaria grave. Se nel 413 a.C. furono gli Ateniesi, nel 396 a.C. furono i Cartaginesi a essere colpiti da un'epidemia, forse di tifo petecchiale o di vaiolo, sempre mentre assediavano Siracusa.

Diverse epidemie che colpirono le popolazioni della penisola italica sono state segnalate durante i lunghi secoli che videro l'espansione di Roma. Una stabilizzazione del quadro patologico (patocenosi) si registra nel corso della costituzione dell'Impero romano. Negli ultimi tre secoli prima dell'era volgare, e fino alla metà del I secolo, le gravi epidemie furono rare; al contrario nel corso del I secolo e, quindi, per circa quattro secoli fecero la loro comparsa una serie di violente ed estese epidemie. Tacito ha descritto un'epidemia che nel 65 uccise 30 mila persone a Roma. Nel 167 scoppiò la cosiddetta "peste antonina", portata a Roma dalle truppe dell'imperatore Lucio Vero che tornavano vittoriose dalla campagna in Mesopotamia. L'epidemia si diffuse in gran parte d'Europa e per circa 15 anni ricomparve con ritmi stagionali, passando da una regione all'altra. Sulla base delle descrizioni l'ipotesi più probabile che si trattasse di vaiolo, anche se qualcuno ipotizza il morbillo o persino la dengue.

Nel 189 scoppiò una nuova pandemia che interessò tutto l'Occidente, e a Roma uccise per alcuni mesi circa 2000 persone al giorno. La malattia fu preceduta da una carestia ed è stato chiamato in causa il morbillo; ma poteva trattarsi anche di scarlattina e alcuni autori

pensano a un ritorno del vaiolo, che potrebbe avere fatto la sua prima comparsa per essere poi rimasto endemico, dato che per mantenersi richiede una soglia di popolazione più bassa del morbillo. Una pandemia, chiamata "peste di San Cipriano", ebbe inizio nel 252 dal Nord Africa e imperversò per 15 anni: le descrizioni non consentono di capire di quale infezione si trattò. Una serie di epidemie di "pustole maligne" scoppiarono poi nel 302 e nel 312, e successivamente gravi pestilenze colpirono i Balcani nel 376, e quindi accompagnarono le calate dei cosiddetti "barbari" a sud del Danubio. Tra il 408 e il 410 Roma fu sconvolta da epidemie in concomitanza con l'assedio dei Visigoti.

Dalla metà del V secolo gli scambi commerciali diminuirono e le grandi città cominciarono a spopolarsi sotto l'assalto dei popoli invasori, che peraltro portarono nuove malattie e favorirono la diffusione di infezioni come conseguenza della destabilizzazione sociale ed economica. Fino al VI secolo le cronache riportavano meno epidemie, ma si registrava una crescita di alcune endemie, in particolare per la lebbra. L'aumento della lebbra dal V fino al VI secolo determinò l'introduzione di misure di segregazione e l'obbligo per i vescovi di assistere i lebbrosi. A partire dal 541 ricomparve in Europa il vaiolo, e nel 542, per la prima volta, arrivò la vera peste, cioè la peste bubbonica. Nota come "peste di Giustiniano", da Costantinopoli, dove era arrivata dal Mar Rosso e dove uccideva secondo Procopio 10 mila persone al giorno, giunse a Roma nel 543. Verosimilmente, il 40 percento della popolazione morì per la malattia e in tutto il mondo la peste di Giustiniano uccise almeno 25 milioni di persone nel corso delle 20 ondate epidemiche che si susseguirono dal 541 al 767, quando la malattia scomparve sia dall'Europa che dall'Asia e dall'Africa.

L'impatto sociale della peste di Giustiniano è stato a lungo commentato dagli storici, che hanno visto in quella pandemia uno dei fattori che consentirono lo sviluppo di eventi destinati a cambiare la storia del mondo, come la conquista della Britannia da parte degli Aglosassoni e l'emergere dell'Islam come potenza sia militare sia culturale a causa dell'indebolimento dell'Impero bizantino e delle migrazioni verso Oriente degli intellettuali che vivevano a Costantinopoli.

L'evoluzione delle malattie infettive: dal Medioevo all'Età Moderna

Nel corso dell'Alto Medioevo le epidemie in Europa andarono incontro a un'attenuazione, favorita specialmente dallo spopolamento delle città. Di fatto si registrarono quasi esclusivamente epidemie di malaria, legate a spostamenti di eserciti e popolazioni in zone dove erano presenti i plasmodi, e forse una di influenza nell'inverno 876-877. Nelle condizioni di bassa densità abitativa che si determinarono, risultavano favorite le infezioni con andamento cronico, che pur avendo una bassa infettività si diffondevano a causa della maggiore possibilità di ripetuti contatti con individui contagiati. In quel contesto la lebbra rappresentava il prototipo di questo genere di malattie: causata da*Mycobacterium leprae*, era una malattia che si trasmetteva esclusivamente da uomo a uomo e che emerse dall'evoluzione di altri micobatteri sotto la pressione dei processi di urbanizzazione. I primi resti umani con tracce di lebbra sono stati trovati in uno scheletro indiano antico di 4000 anni. Casi di lebbra sono stati descritti in resti di mummie egizie del VI secolo a.C. e il primo caso di lebbra, identificato estraendo il DNA del parassita con le tecniche della biologia molecolare, risale agli inizi del I secolo ed è stato diagnosticato nei resti di una tomba della città vecchia di Gerusalemme.

Va tenuto presente che la lebbra descritta nella Bibbia e in molti testi antichi non era quella vera, ma si trattava di varie dermatosi causate soprattutto da funghi. Comunque, in

epoca medievale, la lebbra si diffuse intensamente in Europa a partire dall'VIII secolo, per poi regredire tra il IX e l'XI secolo, e quindi ripresentarsi acutamente con il ritorno dei crociati dalle prime spedizioni militari in Asia Minore. Nel 1179, gran parte del Terzo Concilio Laterano fu dedicato al problema dei lebbrosi e della loro segregazione, questione particolarmente sentita in un'Europa che contava nel XIII secolo 19 mila lebbrosari. La lebbra è stata storicamente gestita più come un problema filantropico che medico, per lo statuto sociale che assunsero i lebbrosi come conseguenza del significato che questa malattia acquisì sul piano religioso.

Lentamente la lebbra scomparve dall'Occidente, mentre aumentò la prevalenza della tubercolosi; il regresso della malattia fu determinato da molteplici fattori, tra cui fondamentalmente il fatto che il bacillo di Hansen è un parassita appartenente allo stesso genere di quello della tubercolosi, pertanto l'infezione con quest'ultimo immunizza contro la lebbra. A questi meccanismi di immunità incrociata e al fatto che circa il 90 percento delle persone sono naturalmente immuni, vanno aggiunti fattori quali l'efficace segregazione dei lebbrosi, un miglioramento delle tecniche diagnostiche e nelle pratiche igieniche, nonché il devastante impatto della peste nera che spopolò l'Europa.

La situazione epidemiologica cominciò a cambiare nel XII secolo, ma non per il fatto che mutavano le malattie, quanto piuttosto perché il ritorno dei crociati e i contatti più frequenti con il Vicino Oriente modificavano la frequenza con cui si presentavano quelle già esistenti, come appunto la lebbra, ma soprattutto il vaiolo. Inoltre, a partire dai primi secoli del II millennio la ripresa dell'agricoltura, il miglioramento dell'alimentazione e il ripopolamento delle città determinarono le condizioni per lo sviluppo di gravi epidemie di infezioni acute. La peste bubbonica arrivò dalle coste del Mar Nero nel 1347, mentre era in corso la cosiddetta "piccola glaciazione", ovvero quel significativo raffreddamento del clima che fu causa di scarsi raccolti e quindi delle carestie nei primi decenni del Trecento. Alternandosi nella forma bubbonica e polmonare, in cinque anni la "morte nera" uccise almeno 25 milioni di abitanti in Europa, e da un terzo alla metà della popolazione eurasiatica e africana, che nell'insieme ammontava a circa 500 milioni di persone. In seguito, la malattia divenne pandemica in Europa, con esplosioni periodiche (ogni 10-12 anni) per quasi cinque secoli. Anche gran parte del clero, che garantiva la formazione intellettuale, rimase vittima della peste; ciò determinò un regresso verso la superstizione e la stregoneria, dando luogo a fenomeni di fanatismo religioso, come il movimento dei Flagellanti e le persecuzioni contro gli Ebrei.

Non è detto che tutte le epidemie ritenute di peste, fossero dovute alla peste come la intendiamo oggi, cioè alla malattia causata dal batterio*Yersinia pestis*trasmesso dalla pulce dei ratti: è in corso tra gli storici e gli epidemiologi un dibattito circa la vera natura della prima peste, e alcuni ritengono che la velocità di diffusione e il tasso di letalità facciano piuttosto pensare a una malattia di origine virale. Per arginare la diffusione della peste venne adottata per la prima volta, nel 1377, nella città croata di Ragusa (oggi Dubrovnik) la "quarantena", una misura che rimarrà per molto tempo l'unico presidio di prevenzione contro le malattie trasmissibili. La peste, nel mondo nord-occidentale, cominciò a regredire dal 1640 e sparì nel 1722, mentre nel mondo sud-orientale fu presente fino al 1842. Di fatto, si spostò nei paesi asiatici, africani e sudamericani, dando luogo a partire dal 1855 in Oriente alla terza pandemia, dopo quella di Giustiniano e quella medievale. Nel 1894 Alexandre Yersin isolò l'agente causale a Hong Kong, ma l'infezione rimase attiva praticamente fino a metà del Novecento. I fattori che determinarono la regressione dell'infezione in Europa furono essenzialmente il miglioramento delle condizioni abitative,

e quindi una riduzione dei contatti con i ratti, e l'abitudine di lavarsi col sapone di Marsiglia e di spogliarsi per dormire. Inoltre, siccome la peste era una malattia trasmessa dai ratti e la pulce pungeva l'uomo solo in assenza dell'ospite finale, si pensa che i cambiamenti climatici che determinarono la sostituzione del ratto grigio (surmolotto) col ratto nero, più resistente al bacillo, a cavallo del 1700, abbiano concorso alla scomparsa della malattia. Un'ulteriore ipotesi è che un mutante del bacillo,*Yersinia pseudotubercolosis*, si sia diffuso tra i roditori europei, immunizzandoli contro la peste.

Nel corso del Rinascimento, accanto alla peste che era un lascito del Medioevo, e mentre declinavano la lebbra e il vaiolo, assumevano una rilevanza epidemiologica importante due nuove malattie: il tifo epidemico o esantematico e la dissenteria bacillare o shigellosi. Queste malattie erano favorite, insieme ad altre, dagli spostamenti degli eserciti attraverso l'Europa – la Guerra dei Cent'anni (1339-1453) tra Francia e Inghilterra di fatto aveva segnato l'ultimo secolo del Medioevo. Ma fu soprattutto la Guerra dei Trent'anni (1618-1648) a diffondere tifo e shigellosi. La dissenteria bacillare è stata una malattia importante, associata alle scarse condizioni igieniche, particolarmente grave per i bambini e molto diffusa fino al momento in cui sono stati creati gli impianti fognari e il miglioramento dell'igiene domestica e alimentare ha diminuito notevolmente le occasioni di contaminazione. Una storia analoga, ma certamente più lunga, ha riguardato febbre tifoide o salmonellosi o tifo, che è stata una classica malattia della vita sedentaria, acquisita quando i nostri antenati si stabilirono nei pressi dei corsi d'acqua. Si tratta di un'infezione che si trasmette per via oro-fecale, e che utilizza l'acqua ma anche insetti come vettori; è stata a lungo confusa con il tifo esantematico o epidemico o petecchiale, perché oltre a essere simili nelle manifestazioni cliniche, erano entrambi associati a povertà, sporcizia e sovraffollamento.

Il tifo epidemico o esantematico o petecchiale è causato da un microrganismo biologicamente a metà tra batteri e virus, appartenente cioè alle*Rickettsie*e chiamato*Rickettsia prowazekii*. Questa malattia, trasmessa dai pidocchi umani, che accompagnava gli eserciti, le guerre e in generale le condizioni di scarsa igiene, è stata a lungo confusa con il tifo o salmonellosi, e con il tifo endemico o murino, trasmesso dalle pulci dei ratti e causato da*Rickettsia typhi*. Comparso in Europa nel 1489, durante la cacciata dei Mori dalla Spagna, il tifo epidemico era considerato la malattia dei disastri e della miseria umana. Nel volgere di un decennio la malattia era presente in Italia e si muoveva regolarmente con gli eserciti, incrementando la sua virulenza durante le fasi belliche. Per esempio, nel corso della Guerra dei Trent'anni il numero di morti nelle battaglie fu di gran lunga inferiore a quello per tifo petecchiale. Oltre ai soldati, ne soffrivano massicciamente i marinai che, di fatto, diffondevano la malattia nel mondo. Il medico navale Lind, che introdusse l'uso del succo di limone per prevenire lo scorbuto, consigliava con grande intuito ai marinai di tenersi puliti e cambiarsi gli abiti per evitare di ammalarsi di tifo epidemico. Solo a metà Ottocento il tifo petecchiale e quello murino furono differenziati dalla febbre tifoide o salmonellosi; nel 1909 Charles Nicolle dimostrava che il tifo endemico o murino viene trasmesso dalle pulci e che non è la puntura della pulce a inocularlo, ma l'agente si trova negli escrementi della pulce, e grattandosi per il prurito si favorisce il suo passaggio all'interno del corpo. Gli agenti causali del tifo furono scoperti da Howard Ricketts, che nel 1909 identificò in*Rickettsia rickettsii*l'agente della*Rocky Mountain spotted fever*(Febbre maculosa delle Montagne Rocciose) trasmesso dalla puntura di una zecca, e da Stanislav von Prowazeck e Henrique Rocha Lima, i quali nel 1915-16 identificarono in*Rickettsia prowazekii*l'agente del tifo epidemico che sopravvivendo nei tessuti dei pazienti che guariscono, si diffonde e innesca nuove epidemie.

La scoperta del meccanismo di trasmissione del tifo epidemico e di quello endemico consentì di applicare tecniche di disinfestazione che evitarono epidemie di tifo petecchiale già durante la prima guerra mondiale sul fronte occidentale; al contrario, il fronte orientale che non adottò misure di controllo fu martoriato dalla malattia. Nel frattempo veniva sviluppato un vaccino, disponibile dal 1943, e nel 1944 a Napoli venne interrotta un'epidemia di tifo petecchiale usando il DDT per disinfestare le persone dai pidocchi.

I concomitanti processi di urbanizzazione e di espansione dell'agricoltura, che avvennero nel Rinascimento e poi nei secoli successivi, favorirono soprattutto l'aumento della tubercolosi e della malaria. Per quanto riguarda la malaria, che fino a metà Settecento rappresentò uno dei più seri problemi sanitari per la popolazione europea, la sua diffusione nel Vecchio Continente dipendeva dai disboscamenti, dall'espansione dell'agricoltura e dalla costruzione di strade e ferrovie che incrementavano la presenza di ambienti ricchi d'acqua in cui potevano riprodursi le zanzare*Anopheles*, che peraltro preferivano stare nelle abitazioni umane non protette e nelle stalle, dove c'erano i microclimi adatti a far sviluppare i plasmodi al loro interno. La regressione della malaria in Europa fu dovuta essenzialmente al miglioramento delle condizioni abitative e alla progressiva separazione degli edifici in cui venivano collocati gli animali da quelli in cui abitavano gli uomini. L'Europa del sud impiegò più tempo a liberarsi dalla malaria in quanto caratterizzata da una diversa ecologia, da specie vettrici più efficienti e dal ritardo nello sviluppo economico e sociale. In Italia, per esempio, la malaria sparirà solo dopo la seconda guerra mondiale, quando divenne disponibile il DDT per allontanare le zanzare dalle abitazioni e fu quindi possibile spezzare il ciclo di trasmissione della malattia.

In seguito agli studi di Girolamo Fracastoro sulla trasmissibilità della tubercolosi, nel Rinascimento si cominciò a disporre dei primi dati affidabili sulla diffusione della malattia e sui processi di contagio, incoraggiati anche dai decreti legislativi che gli Stati emanarono al fine di evitare ulteriori epidemie. Sta di fatto che fino alle ricerche di Koch non era nota l'unicità della malattia e prima del 1832, anno in cui Johann Scholein inventava il termine tubercolosi, basandosi sulla osservazione del tubercolo come lesione anatomo-patologica comune a diverse forme cliniche, vari nomi venivano usati per indicare l'infezione da*Mycobacterium tubercolosis*: scrofula (nelle forme che colpivano il sistema linfatico), tisi, mal sottile, consunzione o peste bianca (per le forme polmonari), gobba (per la spondilite tubercolare o morbo di Pott),*tabes mesenterica*(per la tubercolosi dell'addome),*lupus vulgaris*(per la tubercolosi della pelle) ecc. Malattia antica, il cui agente causale circola nel bestiame bovino da almeno 18 mila anni, già presente in alcuni resti umani preistorici e poi descritta come patologia diffusa nei testi ippocratici intorno al 460 a.C con il nome di*phtisis pulmonalis*, prima dell'avvento della pastorizzazione del latte, la tubercolosi veniva contratta anche attraverso il latte di mucche infette, contaminato dai bacilli. La via privilegiata di trasmissione era quella aerea, ma madri tubercolotiche infettavano direttamente i feti, per cui si teorizzava anche un'ereditarietà della malattia. Ora, a seconda delle vie d'ingresso, i bacilli si localizzano per dar luogo alle diverse forme cliniche. Nel caso ad esempio della scrofula, i bacilli entrano attraverso il cavo orale, per esempio con il latte contaminato, e si fermano nei nodi linfatici dando luogo a una tubercolosi primaria, che nella maggior parte dei casi si risolve spontaneamente. Si spiega così il successo del tocco magico dei cosiddetti "re taumaturghi" di Francia e Inghilterra, che "guarivano" appunto la scrofolosi durante la prima metà del II millennio. La tubercolosi primaria può manifestarsi anche in forme disseminate e localizzarsi nei nodi linfatici in popolazioni vergini, come fu per i neri che arrivarono nelle Americhe come schiavi e che manifestavano la scrofula o "struma" degli schiavi. Questa forma scomparve però col

passare delle generazioni, dato che in qualche modo tra l’organismo e i bacilli si stabilisce un adattamento che porta questi ultimi a concentrarsi nei polmoni.

Un’endemia di tubercolosi estremamente grave imperversò dal XVII al XX secolo in Inghilterra, Germania, Paesi scandinavi, Francia, Italia e Paesi mediterranei. La rivoluzione industriale favorì l’espansione della malattia e soprattutto la forma polmonare (tisi) divenne un topos letterario delle società sviluppate nell’Ottocento e agli inizi del Novecento. Le azioni politico-sanitarie di lotta contro la tubercolosi hanno consentito di abbattere la prevalenza della malattia sia attraverso la creazione di strutture sanitarie specializzate nella cura, come i sanatori, sia attraverso campagne di educazione sanitaria volte a ridurre i comportamenti e i fattori di rischio, per prevenirne la diffusione. Dal 1921 fu disponibile il vaccino (prodotto a partire da un bacillo ottenuto da Albert Calmette e Camille Guérin, e battezzato quindi BCG) e nel 1944 fu isolato l’antibiotico streptomicina, il primo farmaco efficace contro la tubercolosi. A questo ne seguirono diversi altri, ma a partire dagli anni Ottanta del Novecento si sono evoluti bacilli tubercolari resistenti ai farmaci, che stanno determinando una grave ri-emergenza mondiale della malattia.

Dalla fine del XV secolo, quando Cristoforo Colombo riaprì le rotte verso il cosiddetto Nuovo Mondo, iniziò un secondo processo di unificazione microbica: questa volta su scala planetaria. I conquistatori e gli esploratori europei iniziarono a esportare gli agenti patogeni adattati al Vecchio Mondo nelle Americhe, quindi nel Pacifico, con esiti letali per le popolazioni indigene che erano rimaste immunologicamente isolate per migliaia di anni. Esistono casi esemplari di quelle che furono le conseguenze dell’arrivo degli esploratori europei: in 80 anni, dopo lo sbarco dell’equipaggio di Cook nel 1778, gli abitanti delle Hawaii passarono da 300 mila a 30 mila. Nel caso dei rapporti tra le popolazioni americane, che erano praticamente rimaste isolate per circa 15 mila anni, e quelle europee, più che uno scambio di malattie, l’incontro fu una disseminazione, che in un secolo provocò nel nuovo continente la morte di circa il 90 percento delle popolazioni native a causa dell’influenza, del vaiolo e del morbillo. Successivamente, con il commercio degli schiavi furono introdotte nelle Americhe la malaria da*Plasmodium falciparum*e la febbre gialla.

La febbre gialla arrivò dall’Africa in America, nella penisola dello Yucatan, a metà del Seicento colpendo essenzialmente le città sul mare, cioè i porti, tanto che dal 1861 venne applicata la quarantena in tutti i porti dell’Oceano Atlantico. Si trattava di una infezione endemica nella giungla africana, dove si manifesta in forme non gravi e senza un’elevata morbilità, avendo evidentemente trovato, il virus, un equilibrio nella circolazione tra primati, uomini e zanzare. Nelle città portuali europee ed americane, dove arrivò con le navi degli schiavi generò, invece, il terrore. L’ipotesi che fosse la sporcizia nelle strade e la scarsa igiene pubblica a causare le epidemie di febbre gialla indusse a intraprendere azioni sanitarie e a praticare sistematicamente le quarantene, riducendo così l’impatto della malattia in quanto, senza consapevolezza, si diminuiva la densità del vettore che trasmette il virus, la zanzara*Aedes aegypti*, e quindi le occasioni di contatto tra il vettore e l’ospite umano infetto. Un fatto interessante è che la malattia non ha mai invaso l’Asia, nonostante la presenza del vettore e l’ecologia favorevole: forse qualche malattia presente in quel continente occupa la stessa nicchia ecologica ed ostacola la diffusione della febbre gialla. La febbre gialla, come la dengue (detta febbre spaccaossa) che è causata da un virus trasmesso sempre da*Aedes aegypti*e quindi ha la stessa distribuzione geografica, è un esempio di malattia emergente, nel senso che illustra come la distruzione di un equilibrio ecologico in cui la malattia colpisce solo lievemente i bambini, possa diventare un problema sanitario se quell’ecosistema viene distrutto e i vettori, insieme al parassita,

cominciano a circolare al di fuori del loro contesto.

Gli scambi umani e commerciali che caratterizzarono l'avanzare dell'Età Moderna favorirono in generale l'espansione delle malattie infettive, e il Rinascimento registrò in questo senso una ri-emergenza della pertosse, della parotite, della difterite e dell'influenza. La pertosse veniva confusa con l'influenza, e si trovano descritte epidemie già all'inizio VI secolo, che riprendono nel XVIII. La difterite divenne un problema sanitario importante dal XVI secolo, ma fu descritta e identificata come tale solo nel 1818 da Pierre Bretonneau. Data l'elevata contagiosità e mortalità, soprattutto nei bambini sotto i cinque anni, nell'Ottocento divenne un'emergenza e solo con lo sviluppo degli antisieri, e dal 1913 di un vaccino, ha potuto essere quasi sradicata dai paesi industrializzati nel corso della prima metà del Novecento.

All'alba dell'Età Moderna i medici europei si trovarono a dover fronteggiare da un lato malattie che apparivano del tutto nuove come morbillo, scarlattina e sifilide e che rimarranno una presenza costante nei secoli successivi, e dall'altro lato malattie che si manifestarono per un breve periodo e quindi scomparvero lasciandoci nell'incertezza completa circa la loro natura. Un esempio famoso di questa seconda categoria è il sudore inglese o anglico (*sweating sickness*), che comparve nel 1485 in Inghilterra con una contagiosità molto elevata e una notevole mortalità (30-50 percento di decessi a Londra), dando luogo a una serie di epidemie nel 1502, 1507, 1517 e 1528 per poi scomparire dopo l'ultima nel 1551. Ancora oggi rimane un mistero la causa di quelle mortali epidemie, che si manifestavano con forme cliniche caratterizzate da una prima fase di brividi freddi, seguite da un'intensa sudorazione, dolori al collo e alla testa e un forte senso di prostrazione.

Il virus che causa il morbillo e che è estremamente contagioso, era ritenuto antico quanto la domesticazione animale, e in grado di adattare la sua virulenza e patogenicità alle diverse condizioni di trasmissione. La forma che colpì l'Europa nel passato millennio potrebbe essere stata una variante genetica della peste bovina, poi definitivamente adattatasi all'uomo intorno all'XI secolo. A sua volta, il ceppo in circolazione si differenziò geneticamente agli inizi del Novecento. La malattia fu difficile da identificare prima che il medico arabo Rhazes la distinguesse dal vaiolo e dalla scarlattina; saranno in seguito gli studi anatomici a differenziare il morbillo dalla scarlattina sulla base della distribuzione del rush cutaneo: la scarlattina, infatti, colpiva raramente il volto, mentre il vaiolo e il morbillo si manifestavano all'inizio su quella zona del corpo. Le epidemie di morbillo che colpivano zone immunologicamente vergini, uccidendo da un terzo a un quinto della popolazione, hanno rappresentato nell'Ottocento dei casi di studio per capire le dinamiche quantitative dei fenomeni infettivi. Molto importante fu, in questo senso, lo studio dell'epidemia nelle isole Faroe nel 1846, che consentì di capire il modo di trasmissione dell'infezione e di sviluppare metodi di prevenzione del contagio. Negli ultimi 150 anni il virus del morbillo, che si trasmette per via aerea e per contatto con fluidi infetti, ha ucciso almeno 200 milioni di persone, colpendo in special modo i bambini concentrati nella scuola e negli orfanotrofi. Di fatto potrebbe essere sradicato, se si agisse come è stato fatto contro il vaiolo, benché con più difficoltà essendo il morbillo molto più contagioso. Tuttavia nonostante la disponibilità di un vaccino efficace, muoiono ancora ogni anno circa 200 mila persone, anche perché in diversi paesi occidentali la vaccinazione contro questa malattia non viene imposta obbligatoriamente.

Il XVII secolo fu caratterizzato, in Europa, dalla diffusione della sifilide, arrivata dal Nuovo Mondo e manifestatasi in forma epidemica durante l'assedio francese di Napoli nel

1494: per questo viene chiamata “mal francese” dagli italiani e “mal napoletano” dai francesi. Si stima che la sifilide abbia ucciso almeno 5 milioni di persone quando fece la sua comparsa in Europa e che almeno un milione di persone sul continente siano state colpite dalla malattia nel 1600. Dall’Ottocento la sifilide assunse nuove caratteristiche cliniche, nel senso che divennero più frequenti le forme che colpivano il sistema vascolare e quello nervoso (terziaria o neurosifilide), e nel 1822 venne stabilita la natura sifilitica della paralisi progressiva o generale (neurosifilide). Nella seconda metà dell’Ottocento si credeva all’esistenza di una forma ereditaria attribuendo la sifilide congenita a una degenerazione trasmessa per via genetica. La scoperta dell’agente causale, il*Treponema pallidum*, nel 1905, apriva la strada alla ricerca di trattamenti mirati ed efficaci, che arrivarono comunque solo con la scoperta degli antibiotici. Anche la sifilide, sebbene meno della tubercolosi, sta riemergendo.

La malattia che caratterizzò il Settecento fu il vaiolo, che durante quel secolo uccise verosimilmente circa 50 milioni di abitanti dell’Europa. Il vaiolo entrò stabilmente nel Vecchio Continente nel VII secolo, e rappresentò un vero flagello per le famiglie in quanto colpiva soprattutto i bambini. La malattia non esisteva nei tempi preistorici dato che non ha serbatoi animali, come diverse altre virosi quali il morbillo, la rosolia e la scarlattina, e che per questo si sono concentrate sui bambini in quanto immunologicamente più suscettibili. Questi virus, le cui manifestazioni cliniche hanno cominciato a essere differenziate molto tardi (vaiolo e morbillo sono state riconosciute come malattie diverse dal medico arabo Rhazes nel X secolo), non possono mantenersi a lungo nell’organismo, nel senso che il virus o uccide l’ospite o viene eliminato dalle risposte immunitarie. Il loro impatto sulle popolazioni dipende dal tasso con cui ogni infezione primaria dà luogo a infezioni secondarie, e questo tasso di riproduzione dell’infezione condiziona anche la possibilità di sradicarla definitivamente. Il vaiolo aveva un tasso di riproduzione basso e soprattutto poteva essere evitato a partire dal 1798, quando si diffuse la vaccinazione secondo le indicazioni del medico britannico Edward Jenner. Grazie all’efficacia del vaccino e alla bassa trasmissibilità del virus, l’eradicazione completa del vaiolo (unica malattia infettiva definitivamente sconfitta dall’uomo) è stata ufficialmente certificata dall’Organizzazione Mondiale della Sanità nel 1979. L’ultimo caso di infezione naturale risale al 1977.

L’evoluzione delle malattie infettive nell’età industriale: declino e ripresa

Nel Settecento solo un bambino su due raggiungeva l’età adulta: le principali cause di morte erano broncopolmoniti, appendiciti, febbri intestinali e tetano neonatale. Nel corso dell’Ottocento, la vaccinazione cominciava a proteggere contro il vaiolo e la febbre tifoide regredì grazie a una aumentata igiene. I processi di industrializzazione e urbanizzazione determinarono l’aumento della densità abitativa nelle città, dove peraltro mancavano impianti fognari e l’acqua era facilmente contaminata, favorendo la diffusione di malattie come tubercolosi, tifo e influenza. Nel corso del XIX secolo, la sola tubercolosi uccise un quarto della popolazione europea.

La malattia che ha guadagnato spazio con l’avanzare dei processi di globalizzazione è l’influenza. È impossibile dire, prima del Cinquecento, se le epidemie definite nel Medioevo “catarrali”, con elevata morbilità e mortalità, fossero di natura influenzale. A partire dal Cinquecento sono comunque ben descritte diverse pandemie di influenza: quattro nel Cinquecento, cinque nel Seicento e cinque nel Settecento. Nell’Ottocento si registrarono due importanti pandemie: nel 1830-33 e nel 1889-90. Di fatto, le pandemie di influenza

non creavano particolare angoscia in quanto i decessi riguardavano bambini e anziani, cioè coloro che già erano più a rischio di morire. La percezione della malattia cambiò radicalmente con la drammatica pandemia detta di “Spagnola”, esplosa nel 1918, che causò 25-40 milioni di decessi in tutto il mondo e che vedeva nei giovani adulti i soggetti più a rischio di morte. Dopo la Spagnola, le successive pandemie nel Novecento si ebbero nel 1957-58 e nel 1968-69. Recenti studi molecolari condotti sul virus che causò la pandemia di Spagnola hanno dimostrato che si trattava di un virus molto patogeno in quanto aveva fatto un salto di specie, cioè era passato dagli uccelli all’uomo. Questa scoperta giustifica la massima vigilanza da parte degli uffici di sorveglianza dell’OMS che monitorano la circolazione dei virus influenzali, perché il rischio di una nuova pandemia con gli stessi livelli di mortalità è concreto. In diverse parti del mondo, infatti, esistono allevamenti intensivi di uccelli domestici e maiali, che sono i principali serbatoi in cui evolvono i virus influenzali che possono trasformarsi in forme del tutto nuove in grado di infettare l’uomo e contro i quali larga parte della popolazione è priva di difese immunitarie. Esempi del genere sono il virus dell’influenza aviara H5N1, che può trasmettersi dagli uccelli all’uomo ed è altamente patogeno, ma non ha ancora acquisito quelle caratteristiche necessarie a renderlo trasmissibile da uomo a uomo, e il virus H1N1, cosiddetto dell’influenza suina che ha causato una pandemia nel 2009.

In seguito ai processi di urbanizzazione e in assenza di impianti fognari e acqua potabile, si diffuse in Europa nel corso dell’Ottocento un terribile flagello, il colera asiatico e, nello stesso secolo, altre due malattie, la poliomielite e la meningite cerebro-spinale, assunsero una considerevole rilevanza, dati i cambiamenti socioeconomici favorevoli agli agenti causali. Il colera è il risultato della mutazione genetica di un batterio non invasivo che può in ambiente acquatico colonizzare l’intestino umano. La prima di sette pandemie ebbe inizio nel Bengala nel 1817. La prima a colpire l’Europa fu la pandemia del 1829-37, che fece il giro del mondo partendo dalla Russia nel 1830. Fu particolarmente violenta e solo nel 1832 uccise più di 500 mila persone in Inghilterra e più di 100 mila in Francia. Nel 1854 John Snow dimostrava, a Londra, il ruolo dell’acqua contaminata da escrementi e da quel momento, anche in seguito alla conferma di Koch nel 1883 che il colera è causato da un vibrione (già osservato da Filippo Pacini nel 1853), le amministrazioni occidentali iniziarono a garantire acqua potabile a tutti i cittadini. L’Occidente si liberò lentamente della malattia tanto che un’altra pandemia si manifestò dal 1899 al 1923. Un nuovo ceppo di vibrione, diverso da quello cosiddetto “classico” emergeva, nel 1936, come responsabile di una nuova pandemia che si è conclamata però solo nel 1961: si tratta del vibrione El Tor, che da allora prolifera minaccioso e miete vittime nelle baraccopoli delle grandi città asiatiche, africane e sudamericane.

La poliomielite era conosciuta fin dall’Antichità, ma nel XIX secolo cominciò a manifestarsi in forme epidemiche. Nel 1885 una epidemia di paralisi infantile colpì pesantemente la Svezia e poi tutti i paesi occidentali, rimanendo un problema sanitario grave fino all’arrivo dei vaccini di Jonas Salk e Albert Sabin negli anni Cinquanta del Novecento. Anche la meningite divenne un problema sanitario rilevante agli inizi dell’Ottocento, dato che si presentò con una mortalità del 90 percento: partita dal centro Europa, diede rapidamente luogo a epidemie sia nel Vecchio Continente sia negli Stati Uniti, e dalla metà dell’Ottocento si diffuse anche in Africa.

Da metà Ottocento si affermarono i concetti sperimentali della microbiologia medica e, parallelamente, ma senza un iniziale rapporto causale diretto, cominciò a ridursi l’impatto delle malattie infettive nei paesi sviluppati. Il declino è continuato, costante, fino

agli anni Settanta del Novecento. Negli ultimi quarant'anni circa si è manifestato un fenomeno epidemiologico particolare. Decine di nuove infezioni, ovvero agenti fino a quel momento sconosciuti e varianti più virulente dei parassiti responsabili di antiche malattie sono state identificati. Si è deciso di chiamare queste malattie "emergenti" in quanto dovute ad agenti infettivi nuovi o che erano già stati trasmessi all'uomo, ma che cambiano la loro virulenza e patogenicità come conseguenza di nuove condizioni ecologiche che favoriscono tratti biologicamente più aggressivi dal punto di vista dell'impatto sulla salute umana.

Il più noto tra i virus emergenti è certamente il virus HIV, responsabile dell'AIDS, la malattia infettiva che da sola attualmente uccide più persone: tra 2 e 3 milioni ogni anno. La storia dell'HIV/AIDS è rappresentativa di come può emergere una nuova infezione: il virus HIV era un virus degli scimpanzé selvatici dell'Africa centro-occidentale passato all'uomo, in Africa, nei primi decenni del Novecento, probabilmente attraverso i processi di urbanizzazione e la diffusione della prostituzione, per poi essere diffuso dagli interventi medici che prevedevano la somministrazione di farmaci riutilizzando le siringhe per iniezioni, o attraverso le sperimentazioni di vaccini e nuove terapie su popolazioni centro-africane. I primi casi documentati risalgono alla fine degli anni Cinquanta, ma fino a quando i trattamenti medici contro le infezioni, in particolare gli antibiotici, non si sono diffusi su larga scala, soprattutto nei paesi più poveri del mondo, e prima che le conoscenze sul sistema immunitario consentissero di concettualizzare i deficit immunitari dovuti a deplezione delle cellule*T helper*, non ci si è accorti della malattia. La lunga incubazione della malattia faceva sì che le persone morissero delle prime infezioni ricorrenti che contraevano, come conseguenza dell'immunodeficienza provocata dal virus, e quindi che la prevalenza venisse mantenuta bassa. Agli inizi degli anni Ottanta nelle comunità omosessuali nordamericane, e in seguito tra pazienti emotrasfusi e tossicodipendenti, si manifestarono delle ricorrenti infezioni opportunistiche associate ad altri segni clinici indicatori di una condizione di immunodeficienza. Di fatto, il virus aveva trovato un punto debole per aumentare la sua prevalenza in gruppi particolari, dove vi era un'elevata promiscuità di contatti con scambi di liquidi biologici, nonché a livello dell'intera popolazione in zone del mondo, come l'Africa e l'Asia, dove i processi di urbanizzazione sono avvenuti in assenza di una cultura della protezione dai rischi di trasmissione di malattie per via sessuale. Da quando è stata battezzata come sindrome, cioè dal 1981, l'AIDS ha ucciso oltre 30 milioni di persone, e interessa ancora oggi oltre 35 milioni di individui, di cui i due terzi concentrati nell'Africa subsahariana.

Gli agenti infettivi riescono a sfruttare tutte le possibili nicchie ecologiche. Persino le moderne procedure mediche, tra cui trasfusioni e trapianti d'organo hanno creato nuove opportunità per i virus e gli agenti patogeni in generale, come per esempio la possibilità di sfruttare soggetti il cui sistema immunitario viene mantenuto farmacologicamente depresso per ragioni cliniche, che di conseguenza consente però anche l'evoluzione di ceppi patogeni più aggressivi, ovvero ceppi di antichi patogeni dell'uomo in grado di resistere ai trattamenti farmacologici o alla profilassi immunitaria. Inoltre, l'uso eccessivo e scorretto di antibiotici determina una pressione selettiva che favorisce l'evoluzione della resistenza, che sta diventando un serio problema di sanità pubblica. La storia delle malattie infettive insegna che gli agenti infettivi sfruttano tutti i punti deboli di una società, incluse le disuguaglianze, le guerre, l'urbanizzazione e la crescente povertà nei ghetti urbani, l'aumento di profughi e le condizioni di scarsa igiene o promiscuità generalmente associate al lavoro migrante, la mancanza di educazione, i sistemi di irrigazione o le trasformazioni prodotte dalla costruzione di nuove dighe. È quindi necessario che politici ed esperti di

sanità pubblica, di fronte ai cambiamenti ambientali e sociali, adottino delle strategie integrate di intervento e prevenzione dei rischi di epidemie o pandemia, basate su una visione complessiva, quindi anche storica ed evolutiva, dei problemi infettivologici.

Malattie da benessere e malattie da povertà: una distinzione superata

Molti paesi hanno fatto passi da gigante, negli ultimi decenni, nella lotta contro quelle che sono sempre state considerate "malattie da povertà", ovvero quelle malattie infettive associate a deficit nutrizionali o a scarsa igiene. La loro diminuzione non ha significato, però, meno problemi per la sanità pubblica. Anzi, nello stesso periodo si è registrato, insieme a un incremento demografico e all'allungamento della vita media, un'espansione crescente di altre malattie, questa volta di tipo cronico-degenerativo. Oggi queste malattie sono le principali cause di morte e invalidità nei paesi sviluppati e in molti paesi in via di sviluppo, e sono destinate a diventare, in futuro, una vera e propria emergenza sanitaria in quasi tutto il mondo. La diminuzione delle "malattie da povertà" ha allungato la durata della vita e ha modificato le abitudini alimentari e riproduttive; nelle società industriali si sono allentati i legami familiari e sociali, è diminuita l'attività fisica e si sono diffuse ancor più estesamente abitudini dannose come il consumo di alcol, tabacco e droghe. Queste nuove condizioni, combinate con le predisposizioni biologiche che ci vengono dalla nostra storia evolutiva hanno determinato l'aumento di malattie ad andamento cronico-degenerativo. Si tratta di alcune forme di tumore (del polmone, del colon retto e del seno), di allergie, della depressione e del diabete e di malattie a carico del cuore e del sistema vascolare. Queste ultime in particolare sono legate a un incremento del peso corporeo (e quindi a obesità), dei livelli di pressione arteriosa (ipertensione) e dei livelli di colesterolo LDL nel sangue (ipercolesterolemia). Il fatto che queste ultime disfunzioni tendano a comparire insieme ha indotto gli studiosi a parlare di "sindrome metabolica", per denotare il fatto che dipendano da squilibri del metabolismo. Per differenziarle dalle "malattie da povertà", queste patologie sono state definite inizialmente "da benessere" o meglio "da agiatezza". In realtà, oggi esse interessano sempre più anche le popolazioni dei paesi in via di sviluppo, in particolare quelli che si stanno sviluppando rapidamente come Cina, e India a dimostrazione del fatto che non vi è antagonismo o incompatibilità tra "malattie da povertà" e "malattie da agiatezza". Inoltre, nei paesi sviluppati queste malattie riguardano soprattutto gli strati più poveri della società, dato che chi è benestante e istruito è in genere anche meglio informato e motivato a evitare i principali fattori di rischio, per le cosiddette, ma non più tali, malattie da benessere.

Bibliografia

Una storia naturalistica delle malattie e della salute
Barnes E., *Disease and Human Evolution*, Albuquerque, University of New Mexico Press, 2005.
Corbellini G., *EBM. Medicina basata sull'evoluzione*, Bari-Roma, Laterza, 2007.
Kiple K.F. (a cura di), *The Cambridge World History of Human Disease*, Cambridge, New York, Cambridge University Press, 1993.
Kiple K.F. (a cura di), *Plague, Pox & Pestilence*, London, Weidfeld& Nicolson, 1997.

Le origini della medicina occidentale e le "altre" medicine

Medicine preternaturalistiche o non occidentali

di Gilberto Corbellini e Valentina Gazzaniga

Salute e malattie nelle civiltà mesopotamiche

L'evoluzione della concettualizzazione religiosa della malattia ha certamente risentito del fatto che con la nascita delle civiltà urbane anche le malattie sono cambiate; come si è detto, nuove infezioni sono passate dagli animali all'uomo, mentre le guerre, le invasioni e le deforestazioni, oltre a causare la recrudescenza di malattie infettive, hanno portato le prime carestie e quindi la comparsa di malattie carenziali; queste ultime sono dovute, altresì, ai cambiamenti nella dieta imposti dalle nuove forme di produzione di cibo. Inoltre, l'articolarsi della società ha creato una differenziazione nella prevalenza e nell'incidenza delle malattie in rapporto ai diversi strati sociali (soprattutto tra schiavi e persone libere), e anche una diversificazione, a partire dal*Codice di Hammurabi*(II millennio a.C.), delle sanzioni da applicare a medici e chirurghi che avessero procurato un danno a uno schiavo o a una persona libera.

Le civiltà mesopotamiche, sviluppatesi nei territori tra i fiumi Tigri ed Eufrate per almeno 4000 anni, hanno probabilmente introdotto in modo stabile, anche grazie all'invenzione della scrittura, due importanti novità nel modo di concettualizzare la malattia, che pur rimaneva improntato all'esperienza religiosa e mitopoietica: un sistema nosologico, basato sull'associazione tra configurazioni di sintomi localizzati a livello di diversi organi e i nomi degli dèi responsabili di provocarli, e una modalità di pronosticare l'evoluzione della malattia presagendo la sorte del paziente sulla base non solo di segni divinatori, ma anche dell'esperienza.

Alle dinastie di Ur (2563 - 2387 a.C. ca.) e Lagash (2494 - 2342 a.C. ca.) risalgono i più antichi testi medici e le prime farmacopee, essenzialmente vegetali. Da quel momento si costituisce anche una corporazione di*asû*, che sono allo stesso tempo guaritori e veggenti. Gli*asû*si vanno specializzando in qualche modo come medici dediti prevalentemente a una terapia positiva, e rimangono poco numerosi, concentrati nelle coorti e nelle capitali. A essi si affianca un'altra figura, l'*âshipu*, cui spetta la pratica corrente e che utilizza prevalentemente ricette magiche o pratiche esorcistiche. Nel XVIII secolo a.C., il secolo di Hammurabi, a Nippur fiorisce un'importante scuola medica sotto gli auspici di una dea della salute, Gula. Dopo la conquista, verso il 1600 a.C., dell'impero creato da Hammurabi da parte degli Ittiti, l'antico sapere medico sumerico e accadico viene tramandato nei secoli attraverso le tavolette di argilla scritte in caratteri cuneiformi.

I Babilonesi designano le malattie soprattutto con i nomi degli dèi. Al cospetto del malato il medico proferisce l'invocazione "Mano di …" Ishtar o Shamash o Ea o Sin ecc. per denunciare una specifica presenza occulta nel corpo del malato. Le ragioni della condizione di sofferenza possono essere una colpa o un peccato commesso dal malato (adulterio, incesto, sacrilegio ecc.), per cui la divinità si è adirata, oppure qualche sortilegio (filtro magico o incantesimo) di cui il malato è vittima. La malattia può anche essere dovuta alla natura malefica di qualche demone vagante e sempre in cerca di una preda (per esempio Lamashtu, che è un angelo caduto e divenuto insaziabile divoratore di bambini, o Lilith e Lilû, demoni assetati di sesso che cercano di abusare furtivamente di uomini e donne, o Kubû, feto abortito che vaga alla ricerca di un altro asilo uterino).

Il medico deve stabilire se è presente un demone e quale, interrogando innanzitutto il paziente per sapere se nel corso della sua vita e nella storia della sua famiglia sia stato commesso qualche crimine che possa essere all'origine della malattia/espiazione. Se viene scartata l'eventualità di possessione da parte di forze occulte, le cause a cui ci si rivolge sono il freddo, il secco, le polveri sollevate dai venti o i miasmi esalati dalle paludi. Le malformazioni congenite sono considerate tra le possibili cause, così come il "mal d'amore".

Mentre le indagini del medico nelle società mesopotamiche vengono affiancate da quelle di sacerdoti che interpretano i sogni e praticano divinazioni, e si cominciano a stabilire associazioni tra i movimenti degli astri e i destini umani, nondimeno il medico stesso cerca di presagire la sorte del paziente, creando i presupposti per quella che diventerà la pratica principale della medicina ippocratica. Sono state stabilite importanti corrispondenze tra testi del*Corpus Hippocraticum*, come il*Pronostico*, e alcuni testi medici accadici. Le alternative prognostiche sono elementari: il paziente guarirà (*iballut*) o morirà (*imât*). Anche se talvolta le prognosi vengono fatte sulla base di osservazioni empiriche (il colore delle urine o la tipologia di febbre) o di indicatori numerici che anticipano la dottrina ippocratica dei giorni critici, in prevalenza sono dei presagi a influenzare la prognosi.

Salute e malattie nella civiltà dell'antico Egitto

La credenza in una vita oltre la morte, che implica una rinascita e una eterna ciclicità dell'ordine sociale incarnata nella figura del faraone, connota il concetto della malattia nella tradizione culturale e medica dell'antico Egitto. Diversamente dai Babilonesi che accettano le sofferenze come giuste punizioni divine dei peccati, gli Egizi non considerano la malattia come il castigo conseguente a una trasgressione. Contravvenire a una norma morale comporta anche per gli Egizi qualche sanzione, ma, almeno a partire dall'impero medio (2000 - 1650 a.C. ca.), ognuno si trova a dar conto dei propri meriti e demeriti solo alla fine della vita terrena. La malattia, insieme alla morte, è piuttosto qualcosa di connaturato alla condizione umana, che esiste dall'origine dei tempi ed è parte di un'esistenza quotidiana proiettata in un orizzonte metafisico-religioso dominato da conflitti tra forze positive e negative.

Nella elaborazione culturale della civiltà egizia la malattia non trova quindi origine in un dramma personale, quanto in un dramma cosmico. Essa si introduce dall'esterno come un agente, animato o inanimato, spesso nella forma di verme parassita che si insidia nella carne e nelle ossa. Contro questo genere di aggressioni solo la magia, intesa come insieme di mezzi naturali e soprannaturali che permettono di restaurare l'equilibrio e l'integrazione funzionale tra gli elementi vitali, può qualcosa.

Gli Egizi fanno risalire le loro conoscenze mediche a una figura mitologica, in qualche modo simile ad Asclepio, Imhotep, che sarebbe vissuto verso il 2800 a.C. Le conoscenze che abbiamo della medicina egizia e delle malattie che colpiscono gli abitanti delle città e delle campagne cresciute nell'arco di almeno tre millenni sulle sponde del Nilo ci vengono da una serie di papiri medici di cui i più famosi sono il papiro di Ebers (databile intorno alla metà del III millennio) e quello di Edwin Smith (che viene fatto risalire all'impero antico, ovvero agli inizi del III millennio). Da questi documenti emerge quale dato rilevante il fatto che, nonostante la pratica dell'imbalsamazione, gli Egizi mancano di conoscenze anatomiche precise nonché di una comprensione della funzione degli organi – per esempio il fegato è considerato la fonte del sangue da cui si forma la carne. I papiri riportano inoltre

numerose descrizioni attraverso cui si possono riconoscere diverse condizioni traumatiche, ernie inguinali, ascessi, patologie dell'apparato riproduttivo femminile e naturalmente le infezioni legate all'acqua come il tifo, le dissenterie e la schistosomiasi. L'idea della malattia come verme che si insinua nella carne è stata probabilmente influenzata dalla larga diffusione della schistosomiasi. È oggetto di discussione la presenza di malaria e tubercolosi con prevalenze significative, nonostante siano stati isolati con tecniche di biologia molecolare gli agenti causali di entrambe le malattie in alcune mummie.

Le prognosi dei medici egizi sono simili a quelle contenute nei trattati accadici, con l'aggiunta della prognosi incerta, accanto a quelle favorevole e fatale, e sono espresse attraverso le formule: "è un male che tratterò…", "è un male che combatterò…", "è un male per il quale non posso niente…".

Salute e malattie nella civiltà ebraica antica

L'idea di malattia nella tradizione ebraica è influenzata dalla credenza in un Dio unico. Là dove per i Babilonesi alla molteplicità dei sintomi e delle condizioni di sofferenza corrisponde un*pantheon*articolato di divinità che fungono da eponimi – per ogni malattia la mano di un dio specifico – il popolo di Israele concepisce l'unicità dell'intervento soprannaturale che provoca la malattia. Nei testi vetero-testamentari si legge che solo l'Eterno invia sugli empi "il terrore, la consunzione e la febbre" (Levitico, 26, 16). Come per i Babilonesi, anche per gli Ebrei il peccato che provoca la sanzione divina può consistere nella semplice inosservanza di un rituale. Ma per il popolo di Israele la malattia può essere anche la prova a cui il geloso ed esclusivo Javhè sottopone Giobbe.

Poiché, secondo il Genesi, ogni uomo nasce con il peccato originale non c'è alcuna necessità di indagare per stabilire quale particolare colpa sia stata commessa dal malato o dai suoi antenati. La profonda dedizione, il sentimento di abbandono a Dio procura a chi è vittima di deportazioni e persecuzioni un aiuto contro i tormenti della carne e della coscienza. La malattia diventa quindi per gli Ebrei sacrificio e prova, ovvero manifestazione sacra.

Il generale disinteresse nei testi dell'Antico Testamento per le conoscenze mediche e lo scetticismo verso i medici si potrebbe spiegare nel senso che il ricorso al sapere umano equivale a un'offesa verso l'onnipotenza e onnipresenza di Dio. Di fronte all'onnipotenza e all'onniscienza dell'Eterno i medici sono superflui e i rimedi irrilevanti, o del tutto secondari rispetto alla capacità terapeutica del Dio di Israele. Infatti, lo stesso Javhè non disdegna di dare consigli materiali per porre rimedio a gravi catastrofi, come quando suggerisce a Eliseo di spargere il sale sulle acque paludose per prevenire l'epidemia di aborti (forse dovute a un'epidemia di malaria grave) che affligge la popolazione di Gerico (Re, II, 2, 21).

Nei testi sacri ebraici non si trovano esposizioni sistematiche di argomenti medici e le conoscenze anatomiche e fisiologiche che vi occorrono sono piuttosto generiche. Si trovano invece informazioni di interesse clinico-patologico e prescrizioni che sono interpretate come regole igienico-preventive.

Le prescrizioni contenute nel Levitico che stabiliscono una serie di fondamentali divieti alimentari, tabù sessuali e riti come quello della circoncisione a partire dalla distinzione dettata dalla legge mosaica tra puro e impuro (*tâhoretâmé*) hanno stimolato un intenso dibattito sulla possibilità che si tratti dell'anticipazione di un'autentica medicina

preventiva. Probabilmente, come nel caso dei trattamenti empirici sviluppati dalle medicine primitive, si tratta in parte di prescrizioni assurte a dettami religiosi in quanto dotate di qualche utilità, come per esempio la pratica della macellazione rituale, che prevede la morte dell'animale per dissanguamento, che può migliorare la conservazione della carne, o come il divieto di avere rapporti con una donna durante il mestruo, che può funzionare come regola igienica. Altre prescrizioni sono verosimilmente espressione di una mentalità primitiva, ed è discutibile anche la tesi che vede nelle origini della circoncisione rituale una pratica igienica per prevenire infezioni e tumori del pene. La pratica della circoncisione porterà a descrivere per la prima volta, in un trattato del Talmud (Yebhamot, II secolo), l'emofilia familiare, osservata come ricorrenza di emorragie mortali dai rabbini che effettuavano il taglio rituale del prepuzio. La conseguenza è stata un adattamento dell'obbligazione religiosa, e il rabbino che ha redatto la Mishna ammette che in presenza di due casi di emorragie fatali in una linea parentale sia giustificata l'esenzione per idiscendenti di quella famiglia dal rito prescritto dalla legge.

L'influenza della cultura egiziana ed ellenistica attenua progressivamente l'intransigenza religiosa, consentendo al pensiero ebraico di cominciare a conciliare ragione e fede in modo spesso più illuminato rispetto alle altre religioni monoteistiche. Già nell'Ecclesiaste, scritto verso la fine del III secolo a.C., si può leggere l'invito a rendere onore al medico perché l'ha creato Dio, così come ha creato i medicamenti che si trovano in natura e che l'uomo assennato non disdegna (38, 1-15).

Salute e malattie nelle tradizioni mediche orientali: la medicina cinese

La "medicina tradizionale cinese" (*zhong yi*) – originariamente designata con l'ideogramma*yi*– si richiama a tre antiche concezioni filosofiche, di cui due in modo particolare hanno influenzato il pensiero medico: la scuola taoista e quella naturalista. Sullo sfondo il testo divinatorio*Yi Ying*(o*I Ching*, Libro dei mutamenti) che si propone di rappresentare tutte le situazioni del mondo fenomenico attraverso 64 esagrammi che ricombinano tratti continui (*yang*) e interrotti (*yin*).*Yin*e*yang*, rappresentati dai caratteri cinesi che ideograficamente si riferiscono al lato ombreggiato e a quello soleggiato della montagna, sono concepiti come nozioni allo stesso tempo opposte e complementari, nonché in grado di generarsi l'un l'altra, e costringono a pensare la realtà in modo dinamico e in termini di cambiamento. La scuola taoista immagina una circolazione all'interno del corpo delQi(o*ch'i*, soffio, energia), nonché delle modalità "alchemiche" per cui il*Qi*può sublimare in*Shen*(spirito) e quindi in*yang*, per tornare al vuoto. Il periodo in cui vengono gettate le basi unificanti della medicina tradizionale cinese è quello della dinastia Han (220 a.C. - 220 d.C.), e il più antico testo cinese di medicina è il*Canone di medicina interna dell'Imperatore Giallo*(Huangdi Nei Jing Su Wen), datato all'ultimo secolo prima dell'era volgare.

Nel IV secolo a.C. viene elaborata la teoria detta dei Cinque Agenti o, meglio, delle Cinque Fasi (*wu xing*): legno, fuoco, terra, metallo e acqua. Questa teoria, che sarà applicata in chiave di pensiero politico anche nell'ambito del confucianesimo, insieme alla dottrina*yin*/*yang*sarà alla base dell'approccio naturalistico.*Yin*/*yang*e Cinque Agenti consentono di stabilire delle corrispondenze definendo categorie e relazioni tra fenomeni allo scopo di riconoscere ordine e regolarità nei processi naturali, nonché per spiegare i cambiamenti. La vita si origina e mantiene attraverso la fabbricazione del*Qi*, e per conservarsi in buona salute una persona deve nutrire il*Qi*da cui dipendono le funzioni organiche.

Le medicina tradizionale cinese è una “medicina delle corrispondenze”, nel senso che assume un’analogia tra funzionamento del microcosmo umano e funzionamento del macrocosmo (inteso come organismo). L’uomo è concepito come un contenitore di*Qi*, che è dotato di movimenti e va incontro a trasformazioni coordinate con i cicli giornalieri e annuali. La circolazione e il metabolismo del*Qi*e del sangue (*xue*), elaborati a partire dagli alimenti e attraverso la respirazione, sono diretti dalle funzioni viscerali che si trovano nelle parti più profonde del corpo. A ciascuno dei visceri pieni (cuore, polmone, fegato, milza e rene) viene assegnata una funzione psichica particolare, un’emozione e un meridiano vasale all’interno del quale affluisce del*Qi*particolare nel corso di un tempo dato. La salute consiste nell’armonia naturale di questo sistema olistico di corrispondenze. Quando il*Qi*circola appropriatamente nel corpo le minacce patogene esterne vengono tenute a bada, prevale l’armonia e si gode di buona salute, una condizione che deve essere mantenuta attraverso comportamenti temperati. Le diete, gli esercizi, l’agopuntura preventiva, la meditazione e l’autocontrollo sessuale aiutano a mantenere il*Qi*sano. La malattia è la conseguenza di uno sbilanciamento di*yin*e*yang*che disturba la circolazione delQi, che a sua volta compromette il funzionamento dei sistemi viscerali e dei fluidi vitali. Il disturbo può essere causato sia dall’invasione di minacce esterne (*Qi*nocivo) sia da disequilibri generati internamente (in particolare dovuti a eccessi o a carenze alimentari o comportamentali).

La sistemazione della patologia alla luce della concezione naturalistica fondata sul*Qi*avviene tra il XII e il XIV secolo, nel cosiddetto periodo Jin-Yan (1127-1368), durante il quale la medicina va incontro a importanti “riforme” nel quadro di una fase caratterizzata dal prevalere di un naturalismo neoconfuciano. Chan Yan introduce la distinzione fra tre tipi di fattori patogeni: endogeni (le emozioni), esogeni (i*Qi*climatici, come freddo, caldo e vento) e né endogeni né esogeni (per esempio ferite o morsi di serpente). Questa concezione si sviluppa quindi nel sistema delle sette emozioni e sei*Qi*climatici, che causerebbero degli squilibri del rapporto*yin*/*yang*, del*Qi*, del sangue, nonché della regolazione delle viscere funzionali e dei meridiani. La malattia compare in un organismo meno resistente come conseguenza di un eccesso emotivo o di*Qi*climatico. Nel*Trattato dei colpi di freddo*, del XII secolo, viene proposta la teoria*wu yun lin Qi*(cinque movimenti e sei Qi) che adegua il sistema medico alle necessità politico-economiche di una società agricola, cercando di anticipare i rischi predominanti per ogni anno e periodo dell’anno.

A fronte della elevata prevalenza dei disturbi digestivi viene elaborato a metà del XIII secolo un sistema medico che mette al centro della fisiologia e della patologia la milza e lo stomaco (*Trattato della Milza e dello Stomaco*,*Piwei lun*), per cui indipendentemente dalla causa di una malattia, questa limita la funzione della milza e dello stomaco che hanno il compito fondamentale di elaborare il*Qi*.

Nel XII secolo emerge con Jin-Yuan una farmacologia delle corrispondenze che definisce le proprietà dei medicamenti nel contesto delle dottrine*yin*/*yang*e dei Cinque Agenti.

La dottrina medica cinese non ha sviluppato idee ulteriori particolarmente significative. Va detto che il confronto con la biomedicina occidentale ha prodotto diversi approcci sincretici, nonché improbabili tentativi di ridefinire le nozioni tradizionali (in modo particolare il*Qi*) dal punto di vista di modelli che utilizzano concetti presi dalla fisica o dall’immunologia. Di fatto i concetti biomedici di malattia sono estranei al pensiero medico cinese tradizionale.

Salute e malattie nelle tradizioni mediche orientali: la medicina indiana (ayurvedica)

La medicina indiana è nota anche con il termine sanscrito*âyurveda*, che significa "conoscenza per il prolungamento della vita", o anche*astânga*, vale a dire "le otto branche" in quanto originariamente suddivisa in otto specialità (medicina interna, pediatria, demonologia, oftalmologia, chirurgia, tossicologia, cure di ringiovanimento, afrodisiaci). Pur richiamandosi alla filosofia cosmica elaborata nei*Veda*e quindi nelle*Upanishad*, le testimonianze scritte della fisiologia umorale alla base della medicina ayurvedica sono coeve di Galeno. Si tratta di due raccolte di testi riferite a due medici dei primi secoli dell'era volgare: Susrutasamhitâ e Carakasamhiytâ. Agli inizi del VII secolo Vagbhata condensa il sistema ayurvedico in un terzo trattato che ha avuto grande influenza,*Âstangahrdayasamhitâ*(Raccolta dell'essenza del sapere octopartito).

Alla base della pratica medica indiana ci sono una teoria umorale e un approccio diagnostico che cercano di definire il temperamento individuale considerando la persona nella sua integrità, senza cesura tra corpo e mente/spirito. Le leggi della fisiologia secondo la medicina indiana sono coordinate con quelle del*Dharma*, l'ordine sociale e cosmico che governa il mondo non vivente e quello vivente allo stesso tempo. La materia è costituita da cinque elementi: terra, acqua, fuoco, vento ed etere. Gli elementi sono distribuiti nei corpi in modo che ognuno predomina in una particolare sede garantendo il funzionamento dell'intero organismo. Gli elementi attivi (vento, fuoco e acqua) circolano nelle profondità dell'organismo sotto forma di tre umori (vento, bile e flegma). Una buona regolazione di questi umori produce salute, mentre le malattie sono dovute a una cattiva regolazione del loro flusso. Le idiosincrasie individuali derivano da particolari combinazioni degli umori. Prescindendo da qualsiasi idea anatomica, la fisiologia medica indiana concepisce il corpo come un fascio di fluidi energetici non visualizzabili, che si diffondono attraverso un'intricata rete di canali invisibili. Oltre che sui tre umori, la fisiologia e la nosologia della medicina ayurvedica assumono l'esistenza di sette tessuti organici: chilo, sangue, carne, grasso, osso, midollo e sperma o latte. Questi tessuti si generano gli uni dagli altri per cotture successive all'interno del corpo (il sangue dal chilo, la carne dal sangue ecc.). La nosologia si basa sull'idea di un'accumulazione differenziata dei tre umori nelle tre parti principali del corpo: la bile (fuoco liquido) prevale nel ventre e nelle vie digestive, il flegma (acquoso) nella pelle e nei tessuti che formano le "vie periferiche", mentre il vento (fluido pneumatico) nei "punti vulnerabili – cuore, testa e collo – nonché nelle articolazioni ossee. Ventre, vie periferiche e punti vulnerabili/articolazioni ossee costituiscono tre sistemi di vie organiche attraverso cui le malattie, dovute a eccesso di umori, si diffondono nel corpo, e la nosologia riflette una cartografia del corpo come flusso di umori nei loro luoghi privilegiati di accumulazione. Sul piano terapeutico la medicina ayurvedica aderiva al principio, condiviso anche da Galeno, della guarigione dei contrari attraverso i contrari: il caldo si cura col freddo, l'eccesso di bile aumentando il flegma ecc.

Dalla medicina sacerdotale alla medicina ippocratica

di Valentina Gazzaniga

Elio Aristide e le pratiche di guarigione nei templi

Per comprendere come sia strutturata l'arte della guarigione in Grecia prima che Ippocrate ne stravolga profondamente le caratteristiche, con il sostanziale razionalismo della sua "nuova medicina", si può far ricorso ad una testimonianza piuttosto tarda: quella fornita dai*Discorsi sacri*del retore greco Elio Aristide, prigioniero volontario del tempio del dio Asclepio a Pergamo nel II secolo. Elio Aristide è un uomo di successo, ma ammalato di un disagio esistenziale profondo, che lo costringe ad avvertire nel suo corpo patologie varie e tutte inesistenti; l'unica soluzione che trova al suo disagio è il soggiorno, protratto per anni, presso il famoso tempio di un dio antico, con il quale colloquiare continuamente e sperimentare tutte le strategie terapeutiche della medicina teurgica. Durante i lunghi anni di malattia, Asclepio in persona suggerisce al paziente, apparendo nei sogni o agendo per il tramite dei suoi sacerdoti, complesse terapie che prevedono massaggi, bagni, esercizi fisici, pratiche di canto e di danza, assunzione di farmaci, applicazioni di empiastri e clisteri.

È possibile confrontare la narrazione diretta e dettagliata che fa Aristide della sua malattia e del lungo processo di cura nel tempio con l'altra fonte privilegiata sulla medicina teurgica, quella delle steli (*pinakes*); si tratta di tavole votive incise con rappresentazioni di malattia e di cure, commissionate dai pazienti miracolati come ringraziamento per la guarigione ottenuta e donate ai templi di guarigione in modo da testimoniare attivamente l'attività salvifica del dio. Attraverso il paragone tra queste immagini e l'eloquente racconto di Elio Aristide si ricostruiscono, con buona attendibilità, le modalità di organizzazione delle pratiche di guarigione nei templi di Asclepio, in un arco di tempo che va dal VI-V secolo a.C. almeno sino al II-III d.C. Il culto di Asclepio sorge, dunque, tardi – sarebbe stato introdotto ad Atene solo intorno al 420 a.C., nei pressi cronologici dell'epidemia di cui narra Tucidide e della stessa nascita e diffusione della medicina razionale ippocratica; i testi omerici parlano di lui solo come del re tessalo padre di Podalirio e Macaone, guerrieri esperti nell'arte di curare le ferite attraverso blandi farmaci, ma abbiamo testimonianza dell'origine del suo culto già in Esiodo.

Il mito

Il giovane dio è figlio di Apollo e della mortale Coronide, allevato dal centauro Chirone sui monti della Tessaglia e addestrato nella conoscenza e nell'uso delle erbe guaritrici tanto bene da riuscire a resuscitare i morti. Trafitto da Zeus proprio per questa straordinaria capacità di violare l'ordine divino, Asclepio viene restituito alla vita dal padre Apollo, che con il suo gesto ne sancisce definitivamente il passaggio dalla dimensione eroica a quella divina e ne consacra l'attività teurgica. La capacità del dio-eroe di confortare gli uomini con la cura di piaghe e ferite e di malattie indotte dal clima e dall'ambiente è ricordata anche nell'inno omerico*Ad Asclepio*, nella*III Pitica*di Pindaro, nei*Fasti*di Ovidio (VI, 743), in Diodoro Siculo (IV, 71, 1-4). Il mito del dio ha attraversato, dunque, sei o sette secoli di storia greca e romana, mantenendo più o meno intatte le sue caratteristiche fondamentali; Ovidio (*Metamorfosi*, XV 622 sgg) e Tito Livio (X, 47.7) raccontano l'importazione del culto a Roma, dopo una grave pestilenza che funestava la città. Un'ambasceria inviata ad

Epidauro, uno dei centri più importanti del suo culto perché ritenuto uno dei luoghi della nascita "umana" di Asclepio (Pausania II, 26.7), incontra il dio nella sua epifania in forma di serpente; l'animale meraviglioso si imbarca assieme ai messi romani in un lungo viaggio di ritorno attraverso il Mediterraneo e, una volta approdato nei pressi dell'isola Tiberina, attraversa a nuoto il fiume e costruisce un nido sull'isola, dando evidente dimostrazione della sua volontà di ottenere la costruzione di un tempio, analogo a quelli che almeno dal VI secolo a.C. erano stati eretti su tutto il territorio greco. Ad Epidauro il tempio di Asclepio e il suo culto avevano sostituito quelli dell'eroe Maleatas; templi di Asclepio sorgevano a Trezene, ad Egina, a Corinto, a Sicione, Eletria, Delo, Argo, Sparta, Gythium, Olimpia, Cirene, a Lebena, a Creta, a Kos e su tutto il territorio della Ionia. Anche il tempio romano viene effettivamente costruito, proprio sull'isola, al di fuori dunque del Pomerio, a testimoniare l'origine straniera e "recente" del dio; il suo cultosi diffonde però rapidamente, incontrando anche a Roma grande fortuna, come è testimoniato dalle fonti e dall'archeologia, che documenta, per esempio a Fregellae, la sostanziale uniformità di organizzazione spaziale e rituale del culto di guarigione.

Il rito

I riti seguono un andamento comune; il malato viene accolto nel tempio portando con sé offerte votive ed*ex voto*, piccoli manufatti rappresentanti la parte del corpo per la quale si chiede la guarigione. I templi dispongono di fonti sorgive ove effettuare lavacri di purificazione, di un anfiteatro per riti collettivi, di un*abaton*, zona ad accesso limitato in cui ha luogo il sonno sacro, la permanenza notturna durante la quale il dio guarisce o suggerisce al paziente le modalità di cura, da attuarsi al momento del risveglio. Strumento di guarigione può essere il serpente, antica immagine ctonia, animale ritenuto dotato di poteri salvifici in molte culture antiche, vista la sua capacità di "rinascere" attraverso la muta e di veicolare il potere del mondo infero per il suo essere unica creatura sulla terra priva di zampe. Il serpente è spesso associato nel culto di Asclepio al cane, con cui condivide capacità terapeutiche attraverso il potere taumaturgico della lingua.

I cataloghi delle guarigioni, risultati dallo spoglio sistematico dei*pinakes*e delle steli in marmo e frutto di stesure sacerdotali collettive, incisi su lastre o direttamente sulle pareti dei templi, offrono un'idea di come dovesse essere percepita e divulgata la capacità guaritrice del dio. Queste collezioni di dati clinici forniscono un'ulteriore interessante chiave di lettura della medicina templare: lungi dall'essere specchio di una reale contrapposizione con la medicina razionale di stampo ippocratico, esse finiscono quasi sempre per dipingere Asclepio come un medico esperto, che conosce e suggerisce i rimedi che servono ad eliminare il male attraverso procedure chirurgiche o prescrizioni dietetiche, farmacologiche ed igieniche che riecheggiano da molto vicino le pratiche della coeva medicina di Ippocrate e dei suoi seguaci.

Bibliografia

Le origini della medicina occidentale e le "altre" medicine

Medicine preternaturalistiche o non occidentali

Porter R., *The Greatest Benefit of Mankind. A Medical History of Humanity from Antiquity to the Present*, London, Fontana Press, 1997.
Sendrail M., *Histoire culturelle de la maladie*, Toulouse, Editions Privat, 1980.
Unschuld P.U., *Medicine in China: A History of Ideas*, Berkley, University of California Press, 1985.
Wujastyk D., Indian Medicine, in Bynum W.F., Porter R. (a cura di), Companion Encyclopedia of the History of Medicine, London, Routledge, 1993.

Dalla medicina sacerdotale alla medicina ippocratica

Aleshire S.B., *Asklepios at Athens. Epigraphic and Prosopographic Essays on the Athenian Healing Cults*, Amsterdam, 1991.
Edelstein E. e L., *Asclepius. A Collection and interpretation of testimonies I-II*, Baltimore, The Johns Hopkins University Press, 1945.
Krug A., *La medicina nel mondo classico*, Firenze, Giunti, 1990.
Von Siefert H., *Inkubation, Imagination und Kommunication im Antiken Asklepioskult*, in Katathymes Bilderleben, Wien, 1980.

La tradizione greca

Ippocrate e gli scritti ippocratici

di Valentina Gazzaniga

La biografia

L'immagine che possediamo di Ippocrate non è sempre veritiera; essa è, in parte, frutto dell'elaborazione tarda di biografie e leggende che, partendo dalla vita di Ippocrate attribuita a Sorano di Efeso, a Stefano di Bisanzio e al lessico bizantino*Suda*, hanno ricostruito un profilo per buona parte immaginario del padre fondatore della medicina razionale. Egli sarebbe nato a Kos intorno al 460 a.C., da una famiglia aristocratica, di Asclepiadei, che vantava una discendenza diretta da Podalirio e Macaone, eroi omerici; avrebbe avuto due figli maschi, Tessalo e Dracone, ed una femmina, data in sposa all'allievo prediletto Polibo, autore del trattato*Sulla natura dell'uomo*; avrebbe curato pazienti illustri, come Democrito preda della follia e il re macedone Perdicca, afflitto da una grave malattia d'amore; invitato, avrebbe rifiutato, in nome della sua grecità, di curare i sudditi di Artaserse I, preda di una violenta epidemia; avrebbe viaggiato molto, spostandosi dall'isola nativa verso la Tessaglia, in un peregrinare di città in città che bene illustra le modalità di azione degli antichi medici itineranti e di cui abbiamo testimonianza seguendo le tappe tratteggiate nei trattati sulle*Epidemie*, che narrano casi clinici frutto di osservazione diretta in un ampio spazio della geografia greca. Avrebbe soccorso i cittadini di Atene durante una violenta pestilenza, purificando l'aria della città con l'accensione di fuochi; sarebbe morto a Larissa, in un periodo di tempo compreso tra il 375 ed il 351 a.C. I suoi figli sarebbero stati i suoi primi allievi: Tessalo, medico nella spedizione greca in Sicilia del 415-413 a.C., Dracone impegnato, come il padre, nella cura di una pestilenza in Ellesponto tra il 419 e il 416 a.C. La sua scuola si sarebbe ben presto allontanata dall'orbita familiare con l'arrivo di allievi esterni, per vincolare i quali Ippocrate avrebbe scritto il*Giuramento*; le biografie riportano un lungo elenco di nomi, che avrebbero costituito la scuola di Kos, opposta e rivale di quella di Cnido, capeggiata dal medico Eurifonte, sulla cui reale esistenza ancora oggi la storiografia medica dibatte. Della vita reale di Ippocrate sappiamo, in realtà, poco: Platone, che è il nostro testimone più attendibile (Galeno, nell'opera*Sull'uso delle parti*, ci dice che fu suo seguace e "derivò da lui le principali dottrine") ascolta le sue lezioni, costruendo su di lui l'immagine di un padre ideale e di un maestro del metodo. Nel*Protagora*(311b-c), Platone ci informa, infatti, delle modalità di svolgimento delle lezioni di Ippocrate, che sono pubbliche ed accessibili dietro compenso. Aristotele conferma questa modalità di insegnamento (*Politica*1326a 14 sgg). Nel*Fedro*(270c), a Ippocrate viene attribuito un sistema di indagine sulla natura "nella sua totalità"; sul significato da attribuire a questo termine, correlato ad uno o ad un altro dei trattati inclusi nella*Collezione*, per secoli si è fondata parte della discussione della cosiddetta "questione ippocratica".

Le opere

Sotto il nome di Ippocrate sono state tramandate una sessantina di opere, scritti in realtà di varia paternità, stile ed intenzioni diverse e datazione molto variabile. La discussione su quale di esse sia effettivamente ascrivibile ad Ippocrate e costituisca pertanto un "nucleo originale", quale sia opera della sua cerchia stretta di allievi (in particolare dell'allievo diretto, Polibo), quale invece sia stata scritta in un arco di tempo

molto più avanzato, è antica: alcuni testi hanno parti comuni, vedute non sempre omogenee sulla salute e sulla malattia, talvolta lo stesso testo sembra composto da più autori, o da un unico autore in fasi diverse della vita (G.E.R. Lloyd). La prima lista che possediamo dei lavori ascritti al maestro di Kos è quella di Eroziano, un glossatore del I secolo. Galeno stesso, sulla base della testimonianza platonica, tenta di definire i "veri" lavori di Ippocrate, collocandosi sulla scia di una tradizione che ha il suo antecedente in Bacchio di Tanagra, un alessandrino allievo di Erofilo che, glossando il maestro, suggerisce indirettamente quali lavori siano considerati autentici nella cerchia dei filologi di Alessandria (J. Jouanna). La critica antica è accomunata dal tentativo di attribuire alla mano diretta del maestro il maggior numero di scritti possibile; la filologia ottocentesca ha di molto ridimensionato, rispetto alle liste antiche e medievali, i lavori giudicati attribuibili ad Ippocrate e la paternità di alcuni di essi è ancora oggi un problema in parte aperto alla discussione filologica e storico-medica. Di certo, si sa chequeste opere sono state raccolte in una collezione (il*Corpus Hippocraticum*) in epoca alessandrina, alcune per essere ritenute effettivamente autentiche, altre perché presentano una teoria fisiologica e patologica in gran parte assimilabile a quella di Ippocrate. Alcune sembrano essere state effettivamente scritte nel*milieu*culturale della scuola di Kos; altre fanno riferimento a Cnido, altre ancora sono evidentemente tarde e persino non ascrivibili a medici di formazione. Malgrado le differenze stilistiche, sintattiche e talvolta teoriche, però, in tutti questi scritti è possibile individuare almeno due comuni denominatori: in primo luogo, il rifiuto dell'idea di un intervento divino nella genesi della malattia, così come è espresso nel trattato sulla*Malattia sacra*, un testo della seconda metà del V secolo a.C., prodotto in ambiente coano e dedicato a confutare l'idea che l'epilessia possa essere malattia inviata dagli dèi. In secondo luogo, l'idea che la salute e la malattia, non essendo più fenomeni "divini", vadano ricondotti nell'ambito della*phy´sis*(natura): ciò che capita al corpo, in salute come in malattia, è pertanto oggetto della ricerca sensoriale e deve essere spiegato in termini razionali. Questi due assunti, pur nelle diversità dei singoli testi, sono rinvenibili in quasi tutti i trattati inclusi nelCorpus.

È possibile raggruppare i trattati prodotti nell'ambiente della scuola di Kos in base ad alcune omogeneità interne: i libri "chirurgici", il cui oggetto generale è il trattamento delle ferite, delle lussazioni e delle fratture (tra questi,*Sulle ferite del capo*;*Fratture e Articolazioni*;*Officina del medico*;*Riduzione delle fratture*); il trattato sulla*Natura dell'uomo*, che contiene una formulazione strutturata e coerente della teoria umorale; i libri sulle*Epidemie*, cataloghi delle malattie che hanno colpito zone particolari della Grecia in un dato periodo dell'anno, organizzati in vere e proprie "cartelle cliniche" che registrano, per gruppi di pazienti, sintomi ed evoluzione della malattia; il trattato*Delle Arie, Acque e Luoghi*, manuale di geografia medica per il medico itinerante che ha bisogno di essere informato sulle condizioni geografiche e climatiche che incontrerà nel suo viaggio di città in città, probabilmente dello stesso autore cui si deve la*Malattia sacra*; il*Prognostico*, le*Prenozioni coane*, il*Regime nelle Malattie acute*, gli*Aforismi*, opere in cui si individua il metodo per comprendere l'evoluzione della malattia e si individuano o sintetizzano le strategie per impostare una terapia globale che includa la modificazione dell'intero stile di vita (il regime, appunto); il*Giuramento*, testo base della deontologia medica, in cui si prescrivono le norme comportamentali che il medico deve osservare perché sia riconosciuto come simile dai colleghi e perché la "scuola" sia coesa in un patto che ne consenta l'autoriconoscimento.

A questi va aggiunto almeno il gruppo dei trattati ginecologici, che in parte sembrano utilizzare materiale di provenienza cnidia; il gruppo dei trattati cosiddetti "cnidi",

provenienti da una supposta scuola “rivale” di quella di Kos (tra questi, il trattato sulle*Affezioni*e parte dei trattati sulle*Malattie*) e una serie di opere a carattere filosofico, alcune più antiche (il trattato sulla*Medicina antica*, che è un’opera sul metodo) altre più tarde, tra cui libri in cui è possibile riconoscere una spiccata matrice estranea all’ippocratismo di prima data.

La filosofia della medicina ippocratica

di Valentina Gazzaniga

Cosa è latéchnemedica?

Cosa distingue la medicina ippocratica dalle pratiche di guarigione che i “ciarlatani, i maghi e gli imbroglioni” tanto violentemente attaccati nel trattato sulla*Malattia sacra*, praticano, all’interno dei recinti dei templi e per le vie delle città della Grecia? I trattati della*Collezione ippocratica*rispondono variamente a questa domanda, definendo per la prima volta il campo di azione di una filosofia e di un’epistemologia della medicina antica.

I libri ascritti ad Ippocrate, infatti, affrontano per la prima volta la discussione sulla natura della medicina, il tema della causalità, la definizione della malattia come “famiglia di concetti che hanno subito un’evoluzione” nel tempo (M. Grmek).

Il trattato*Sull’Arte*, databile all’ultimo scorcio del V secolo a.C. e destinato ad essere letto davanti ad un pubblico non necessariamente esperto (J. Jouanna), pone tra i suoi scopi quello di individuare quali sono le caratteristiche che fanno della medicina una*téchne*, cioè una competenza in grado di ottenere un risultato pratico (il ristabilimento della salute), in base a un metodo che si fonda principalmente sulla conoscenza del “perché” (*dià ti*). Si agisce in un modo piuttosto che in un altro. La prima di queste caratteristiche è l’eliminazione del caso: “Il caso, una volta sottoposto a verifiche, apparirà non essere nulla: si troverebbe infatti che tutto ciò che accade, accade per un perché, e nella misura in cui si dà un perché risulta manifesto che il caso non ha nessuna realtà al di fuori del puro nome. Invece l’arte medica, sia nel campo degli eventi che accadono per un perché, sia in quelli che sono oggetto di previsione, mostra e sempre mostrerà di avere una propria realtà” (*De arte,*V, 4). La medicina è, pertanto, quella competenza acquisibile e trasmissibile, frutto della combinazione accorta tra una consapevolezza dei principi teorici e un “saper agire”, e destinata alla creazione, o meglio “ricreazione” di un prodotto, che è la salute perduta. Essa si distingue sia dall’*epistéme*, il sapere astratto e tendente a una dimensione assoluta, sia dalla*tribé*, la competenza degli artigiani che si sviluppa sulla base di un procedimento empirico puro, fondato su un andamento “per prova ed errore”; essa consente di ripetere potenzialmente all’infinito una produzione con modalità corrette, ma senza in alcun modo incrementare la conoscenza. Curare gli ammalati è, insomma, nella tradizione ippocratica, qualcosa di profondamente dissimile dalla capacità di forgiare un vaso; l’accorto vasaio sa quali sono i gesti da compiere e la loro corretta successione, ma perché il suo prodotto sia perfetto, non è necessario che egli conosca le motivazioni teoriche del suo agire. Il medico ippocratico, invece, se fonda il suo sapere sull’esperienza (*empeiría*), ha necessità di superarne i limiti: l’accumulo di dati di osservazione, su cui un corretto agire terapeutico si fonda, non ha senso se non inquadrato in un sistema logico, il cui fine è quello di ottenere una modificazione dello stato di natura. Pertanto, la*téchne*medica ha come oggetto la rilevazione dei dati sensibili che il corpo del malato trasmette e la cui caratteristica fondamentale è il mutamento; suo campo di riflessione è la salute, che, sulla scia della definizione proposta da Alcmeone di Crotone, è*eucrasía*, cioè equilibrato rapporto dei costituenti fisici del corpo e delle qualità che li caratterizzano.

Fisiologia e patologia ippocratica

I trattati ippocratici presentano concezioni del corpo e del suo funzionamento non sempre convergenti: alcuni parlano di principi (amaro, salato, dolce, aspro nella*Medicina antica*) che amalgamati danno salute e separati malattia; il trattato*Sulla natura dell'uomo*, forse di Polibo, contiene la sistematizzazione più coerente della "teoria dei quattro umori", per cui al sangue, flegma, bile gialla e nera, costituenti del corpo, corrisponderebbero le qualità caldo, freddo, secco e umido. Umori e qualità hanno un equilibrato rapporto tra loro, consono alle varie età della vita e ai diversi generi sessuali. In questo equilibrio sta la salute, nel cambiamento del loro stato (*metabolé*), che è una rottura (*discrasia*), la malattia. Qualsiasi elemento del mondo naturale, che è composto degli stessi principi del corpo umano (in Empedocle, aria, acqua, terra e fuoco; in Ippocrate, caldo, freddo, secco e umido), è in grado di penetrare nel corpo dell'uomo, che è un "sistema aperto", e modificare con il suo apporto l'equilibrio-salute. Ecco individuata la causalità dei fenomeni patologici che affliggono il corpo; la malattia è un "cambiamento", introdotto dall'ambiente o dal regime (l'insieme delle abitudini di vita del paziente). Se c'è causa, c'è prevedibilità. Il medico può, dunque, "predire" l'andamento della malattia, perché possiede il metodo che gli consente di capire da dove essa si origina; non è sufficiente dire che un certo comportamento, un cibo o un clima sono nocivi alla salute, ma bisogna essere anche in grado di dire "perché" (*Medicina antica*, 20). In questa ricerca della causalità come base del metodo clinico la medicina ippocratica si fa maestra della filosofia, come dimostra il*Gorgia*platonico nella distinzione tra medicina-sapere causale e arte culinaria-sapere casuale (M. Vegetti).

La medicina come*téchne*è in grado di "stabilire distinzioni normative" e di definire l'ambito del corretto agire; il buon medico è colui che sa quello che deve fare, perché conosce le cause delle malattie "visibili ed invisibili" (*Sull'arte*, 9-11). Il corpo malato risponde, come ogni altra realtà sensibile, a precisi nessi temporali e causali; la*téchne*prevede la capacità di costruire storie che, partendo dal passato (la raccolta dei dati anamnestici; il racconto del vissuto di malattia del paziente), possano consentire la comprensione del presente (i sintomi; le modificazioni del corpo) per prevedere la conclusione, positiva o negativa, della vicenda che il corpo stesso racconta (la prognosi come capacità di dire se, quanto ed in quali condizioni durerà la malattia). La ferma applicazione di questo metodo esclude il caso, e le sue tragiche conseguenze, dalla storia dei malati.

Concetti e metodi: il metodo come registrazione di segni

Il metodo ippocratico è sostanzialmente basato sulla ricerca delle cause di malattia. Per comprenderle, il medico ha a disposizione procedimenti sensoriali e processi dell'intelletto: in primo luogo gli possono essere utili i cinque sensi. Se la salute e la malattia si ascrivono all'ordine delle cose naturali, esse devono possedere caratteri percepibili attraverso la vista, l'udito, il tatto, il gusto, l'odorato. L'osservazione è un atto intellettuale e selettivo; non basta registrare i fenomeni del corpo così come essi sembrano accadere, ma il medico deve organizzare i dati della sensazione attraverso il ragionamento (*lógos*). Solo il*lógos*consente di attribuire ai segni che il corpo emette un significato ed un ordine che sfugga alla mancanza di leggi che governa il caso; questo significato e questo ordine rendono i fenomeni segni (*semeía*), comprensibili solo al medico. Egli, come suggeriscono i trattati sulle*Epidemie*(scritti tra la fine del V e l'inizio del IV secolo a.C.) utilizzerà i suoi sensi in base alla loro capacità di trasmettere informazioni su quanto va accadendo all'interno del corpo, in una dimensione che è preclusa all'indagine medica: "È impegnativo condurre il corpo sotto l'indagine. La vista, l'udito, il naso, il tatto, la lingua, il

ragionamento accerta” (*Epidemie*, VI, 8, 17). Il segno colma l’ignoranza del reale stato interno del corpo: lo studio anatomico, inteso come metodo scientifico e non come mero risultato di osservazioni casuali, non è infatti praticato dal medico ippocratico. La vista precede tutti gli altri sensi: vedere il colorito dell’ammalato, dei suoi occhi, delle sue secrezioni, il grado di umidità della sua pelle, il modo in cui tiene le mani, osservarne i tremori e gli spasmi, significa incamerare dati che saranno utili nella costruzione della storia della malattia (*historía*come osservazione,*Epidemie*, I, 10). A questi dati il medico aggiunge quello che è capace di percepire attraverso il toccare il corpo dell’ammalato; il suo grado di calore, di freddezza o di umidità; la reazione alla palpazione del ventre; la consistenza degli escreti del corpo, feci, vomito ed urine che, provenendo dal suo interno, sono testimoni privilegiati dello squilibrio umorale. Un eccesso di viscosità o di fluidità testimonia la condizione degli umori nella dimensione dell’invisibile. L’olfatto e il gusto si aggiungono a questa valutazione sensoriale; escreti che emanano un cattivo odore sono in genere giudicati segno prognostico negativo, indici di “corruzione” interna; la variazione del sapore delle urine che acquisiscono una anomala dolcezza, specie se associata ad un eccessivo fluire, è indice del diabete, appunto il male dell’urina “che scorre”. Infine, l’udito fornisce dati di diversa natura; da un lato, è possibile ascoltare i rumori del corpo, percependone innaturali variazioni (per esempio, suoni polmonari o suoni “ventrali”, come quelli prodotti dall’idrope – oggi ascite, cioè presenza di liquido anomalo in addome). Dall’altro, attraverso l’udito il medico acquisisce l’unica conoscenza che i maestri e i testi non sono in grado di fornire, quella sul vissuto di malattia, che può venire solo dall’ascolto delle narrazioni del paziente (anamnesi): “Occorre chiedere al malato se ha trascorso notti insonni… se avverte i morsi della fame… se risponde affermativamente a qualcuno di questi quesiti meno grave si considererà il male…” (*Prognostico*).

La registrazione sensoriale non si limita ad occuparsi del corpo dei malati, ma considera anche attentamente l’ambiente in cui vivono (concetto espresso anche nei libri “ginecologici”, per esempio in*Malattie delle donne*, II); l’aria che respirano, l’acqua che bevono e in cui si bagnano, i venti che attraversano le città in cui vivono, facendo parte del mondo della*phy´sis*, veicolano le stesse qualità da cui dipende l’equilibrio del corpo – la salute. Il trattato*Delle Arie, Acque e Luoghi*(trattato della scuola di Kos, commentato da Galeno, databile alla seconda metà del V secolo a.C.) è espressamente scritto per agevolare la comprensione delle relazioni che legano salute, malattia e ambiente (inteso anche nella sua dimensione istituzionale e politica: un regime tirannico, per esempio, incide sul corpo e sul carattere dei sudditi, rendendoli deboli ed imbelli). Il testo dà indicazione precisa del fatto che un eccesso di calore, di umidità o di freddezza, andando a sommarsi alle qualità interne al corpo dell’uomo, ne può causare lo sbilanciamento. La relazione tra uomo e natura, ed in particolare tra l’uomo e l’aria che respira, si configura così come la causa prima di malattia: “[…] l’aria è per i mortali causa della vita, per i malati causa delle malattie […] i problemi della salute non possono venire da un’altra causa, che l’aria sia troppa, o troppo poca, o troppo densa, o che sia già portatrice di miasmi nel momento in cui entra nel corpo […] l’aria è il principio che propaga la malattia” (*De flat*. IV, 1 e V, 1).

Ricomporre i segni per comprendere la realtà

Acquisiti tutti i dati di sensazione e di osservazione, il medico può utilizzare la sua facoltà logica, per ricomporli in una storia coerente: “[…] Dall’origine e dal punto di partenza del male e da moltissime considerazioni e dalle cose che vengono conosciute a poco a poco, mettere insieme (i dati) e controllare se sono tra loro uguali, e poi le cose

dissimili rispetto alle precedenti, e vedere se sono uguali tra loro, in modo che dalle dissomiglianze si abbia una uguaglianza. E questo sarebbe il metodo (la via,*hodós*)" (*Epidemie*, VI, 3.12). Il metodo è allora il frutto di un giudizio, basato sul controllo delle similitudini e delle dissomiglianze. Esso parte dalla considerazione che la malattia non è un'entità stabile, ma un "essere" in evoluzione nel tempo: ha un'origine e un punto di partenza, cresce di intensità, raggiunge un'acme, va incontro a una crisi, cioè un punto di rottura, che può indirizzare il malato verso la guarigione o verso la morte. Lo svolgersi nel tempo della malattia va considerato con tale attenzione che i medici ippocratici formulano una teoria della periodicità delle malattie (teoria dei giorni critici): la crisi può intervenire al terzo o al quarto giorno (i testi ippocratici parlano spesso delle febbri terzane e quartane, le malariche, in cui la periodicità dell'attacco segue in effetti un andamento ciclico ben determinato), ma alcuni trattati preferiscono ipotizzare che la malattia evolva in archi di sette giorni (per esempio il*Sulle Carni*, che spiega in base alle ricorrenze del sette le crisi, durante i processi patologici, l'embriogenesi, la nascita, la dentizione). Quello che è importante è, per il medico, ritrovare un ordine, anche numerico, che si contrapponga al caso. Solo attraverso quest'ordine i segni acquisiti formeranno una sorta di "banca dati", accuratamente selezionati attraverso un processo di diagnosi: diagnosi è la "selezione dei segni", in cui viene separato quello che non è significante e accade per caso da quello che consente comprensione – tanto delle cause quanto degli sviluppi futuri della malattia. Essi si configurano così a volte come segni eziologici, a volte come segni prognostici. Il concetto di prognosi è fondamentale per tutta la medicina ippocratica, tanto che ad esso è dedicato un intero trattato, tra quelli che la critica antica assegna personalmente ad Ippocrate; il libro*Prognostico*(*pro-ghignósko*, conosco in anticipo) tratta della capacità del medico di tracciare la storia futura della malattia, di guadagnarsi la fiducia del malato aprendo una finestra sul suo futuro. "Il miglior medico mi sembra quello che è in grado di conoscere in anticipo. Conoscendo infatti e predicendo presso i malati il presente, il passato e ciò che sta per accadere, e spiegando ciò che i malati omettono, guadagnerà la fiducia dei malati […] e curerà nel migliore dei modi. Guarire tutti i malati è impossibile, e questo sarebbe meglio che conoscere in anticipo le cose che stanno per accadere […]" (*Prognostico*, 1). Il medico pratica qui la stessa arte mantica dei sacerdoti che avversa: tanto migliore sarà come curante, quanta più esatta la sua proiezione sul futuro. Ma il buon medico, a differenza del ciarlatano, possiede la consapevolezza della relatività dell'arte: guarire tutti non è impresa possibile. Sarà allora indispensabile, almeno in qualche caso, riconoscere la forza della*phy´sis (natura)*come superiore a quella della*téchne*medica.

Le terapie ippocratiche

di Valentina Gazzaniga

Prevenzione, dieta, riequilibrio del corpo

Vincenzo Di Benedetto ritiene che i trattati*Sulle Epidemie*rappresentino un momento importante nel discorso ippocratico che delinea singoli quadri di malattia e definisce gruppi nosologici omogenei. In questi trattati, il malato acquista una posizione centrale nell'ambito di quello che è stato chiamato il "triangolo ippocratico" (D. Gourevitch): "L'arte ha tre fattori, la malattia, il paziente ed il medico. Il medico è il servo dell'arte. Combatta il malato assieme al medico contro la malattia" (*Corpus Hippocraticum, Epidemie*, I, 2). Il medico, servitore della sua competenza tecnica, è chiamato, come alleato, ad affiancare il paziente, reale protagonista della lotta. Tuttavia, ci ricorda Di Benedetto, i libri delle Epidemie riservano una parte assolutamente marginale alla terapia, fino ad arrivare all'affermazione che la vera medicina è nella spontanea capacità di sanare della natura (*Epidemie*, VI, 5.1). Questo costituisce, in effetti, il gradino iniziale a cui fa riferimento gran parte dei trattati del*Corpus*; escluso radicalmente il ricorso alle terapie magiche, condannate violentemente nel trattato*Sull'epilessia*, la prima strategia terapeutica è l'attenzione preventiva al cibo che si assume, alla qualità delle acque di cui ci si serve, al clima, all'attività fisica, a tutti gli elementi che possono indurre un'alterazione dello stato equilibrato del corpo. La correzione della dieta (*díaita*), intesa come insieme di abitudini e stili di vita, è quindi il primo gradino di intervento terapeutico possibile, il più corretto e meno invasivo, in una strategia di approccio graduato ai disordini del corpo. Essa deve tener conto delle condizioni del singolo paziente, della sua capacità di reazione, modulata anche in base all'appartenenza di genere e all'età della vita. Infatti, come è scritto nel trattato*Sulla natura dell'uomo*, gli uomini, avendo una costituzione umorale più calda delle donne sono più resistenti ad alcune malattie e alcune stagioni dell'anno sono loro più favorevoli; viceversa accade alle donne, i cui corpi tendono naturalmente ad accumulare umidità. I bambini e i vecchi sono più fragili e più soggetti degli adulti alla*metabolé*(imitazione, spostamento) patologica, gli uni per eccesso di umidità, gli altri di secchezza.

Farmaci e interventi

Alcune malattie non sono, però, correggibili per sola via di regime e dieta; esse hanno bisogno di un intervento medico più diretto, talvolta aggressivo, che gli*Aforismi*presentano in una scala graduata di intervento: "Quello che non guariscono i rimedi, lo guarisce il ferro; quello che il ferro non guarisce, lo guarisce il fuoco; e quello che il fuoco non riesce a guarire, deve essere ritenuto incurabile" (*Aforismi*, VII, 87). Il rimedio è il farmaco, cioè un principio attivo (in genere erbe o sostanze dal regno animale) in grado di imprimere al corpo una modificazione uguale e contraria alla causa di malattia. Esso è in grado indifferentemente di guarire o di nuocere; il suo effetto dipende unicamente dall'abilità del medico che sa valutare il*kairós*, l'opportuno, e regola la forza del rimedio, somministrandolo in dosi opportune. Tutto può essere farmaco: erbe del Mediterraneo, sostanze di importazione orientale, ma anche cibi di normale utilizzo. Il trattato sul*Regime*(fine V - inizi IV secolo a.C) elenca tutta una serie di alimenti, crudi o cotti, che possono correggere il corpo. Anche il vino può essere usato a scopi terapeutici.

I farmaci hanno il compito primario di riportare il corpo all'equilibrio attraverso il suo "svuotamento"; essi possono essere evacuativi "dall'alto" (farmaci che inducono il vomito, ma anche sostanze irritanti che causano lo sternuto, come il pepe) o "dal basso" (clisteri, diuretici, purganti). Gli umori in eccesso sono veicolati all'esterno dall'espulsione forzata attraverso gli escreti. Ogni sostanza naturale, proveniente dal mondo animale o vegetale, può avere il potere di attrarre uno o più umori del corpo e di veicolarli all'esterno (*Sulla natura dell'uomo*, 5). Ogni farmaco può essere usato in dosi proporzionate all'effetto che si desidera ottenere: un uso spregiudicato può arrivare a causare la morte del paziente. Il ricorso a un certo tipo di farmaco può essere legato a particolari simbologie (per esempio, nelle terapie ginecologiche, i farmaci a base di escrementi animali per "fertilizzare" un utero sterile) o alla dimensione cultuale (Heinrich von Staden ha studiato le relazioni tra pratiche di fumigazione e riti religiosi di purificazionedai miasmi). In qualche caso, è possibile supporre la conoscenza su base empirica dell'effettiva efficacia terapeutica di certi principi attivi: Guido Majno ha dimostrato, per esempio, il potere antibiotico della combinazione tra miele e rame e John Riddle ha studiato l'efficacia contraccettiva ed abortiva di alcuni preparati a base di piante (V. Dasen, H. King).

Il medico ippocratico, in genere, agisce seguendo un principio teorico, quello dell'intervento attraverso gli opposti (si usa ciò che è "ostile" al principio-causa della malattia): "Le malattie causate dall'eccesso si curano con lo svuotamento; quelle causate dallo svuotamento, con il riempimento. Quelle causate dal troppo esercizio, con il riposo; quelle che sono causate dall'inattività, con l'esercizio" (*Sulla natura dell'uomo*, 9). Se l'intervento farmacologico fallisce, si ricorre al ferro, cioè all'incisione della vena per causare l'emissione di sangue (salasso). Per consentire la sua corretta esecuzione, il trattato*Sulla natura dell'uomo*descrive i vasi sanguigni sui quali è possibile praticare l'incisione: sono sedi privilegiate le braccia, le gambe, le vene che scorrono sotto la lingua, le tempie. Il salasso è in genere una terapia "maschile": per le donne, che conoscono attraverso la mestruazione una forma di purificazione ciclica, esso è prescritto quasi esclusivamente in caso di difficoltà del parto (*Malattie delle donne*, I, 77). Anche il salasso va praticato dopo attenta considerazione delle condizioni generali del corpo, che non può esserne eccessivamente indebolito.

Se anche il salasso si rivela fallimentare (*Affezioni interne*, 28), il medico applicherà come ultima ratio il cauterio; si tratta di bruciare parti più o meno estese del corpo attraverso strumenti chirurgici o cucchiai arroventati, o bastoncini di legno di bosso immersi nell'olio bollente, come descritto nei trattati sulle*Affezioni interne*e sulle*Malattie*(V. Di Benedetto). Il cauterio è un rimedio utilizzato per una grandissima quantità di disturbi e patologie, dall'infiammazione dei vasi, alle ferite del capo, dalle tumefazioni agli ascessi, sino alle malattie polmonari. Il libro*Sulle fratture*sconsiglia il metodo nell'intervento sui tessuti fibrosi (*neura*), che non sono in grado di riprendersi; il V libro delle*Epidemie*ne segnala la pericolosità, se utilizzato in modo eccessivamente esteso sul corpo e non rispettoso della debolezza di alcuni ammalati (*Epidemie*, V, 7).

Malgrado il fatto che la vera novità della medicina ippocratica sia rinvenibile nella terapia come regolazione generale della vita – Platone descrive la medicina dietetica di Ippocrate come opposta a quella farmacologica omerica – essa è stata percepita, nella tradizione storica, come un sistema aggressivo e violento, fondato essenzialmente sul "tagliare e bruciare": il temuto interventismo a base di salasso e cauterio costituirà a Roma il principale motivo di opposizione alla medicina greca da parte dei conservatori, Catone in testa.

L'arte medica e l'etica ippocratica

di Valentina Gazzaniga

Etica o deontologia?

L'esistenza nel mondo antico di un'etica medica intesa come insieme di principi e norme ben individuati e autonomi da altri settori della riflessione continua ad essere oggetto di dibattito. I rapporti che, a partire dal pensiero ippocratico, la medicina intrattiene con il pensiero filosofico e con i principi che regolano la società antica nel suo insieme suggerisce la possibilità di considerare le norme etiche che regolano l'agire medico come specializzazioni di più generali precetti morali. Già Ludwig Edelstein metteva in relazione gli scritti ippocratici a carattere deontologico, specialmente il*Giuramento*, con la realtà filosofica e religiosa dell'epoca, in particolare con la scuola pitagorica. Tuttavia, anche se si ipotizza un'origine "esterna" dei principi deontologici ippocratici, i testi del Corpus si dotano di una connotazione comportamentale e morale interna, come testimonia, da un lato, il*Giuramento*, dall'altro tutta una serie di passi provenienti dai testi a carattere più marcatamente clinico-chirurgico.

Se infatti, come ha dimostrato Danielle Gourevitch, l'elemento deontologico nella medicina antica si struttura chiaramente solo dal IV secolo a.C. (dunque in un'epoca relativamente tarda), alcuni concetti espressi nel*Giuramento*, come il legame ideale tra maestro e discepolo, definiscono precocemente un nucleo di valori che consente anche agli estranei che desiderino apprendere l'arte l'annessione alla famiglia di Ippocrate. Il*Giuramento*è quindi un patto (*órkos*) davanti alle divinità della cura (Apollo, Asclepio, Igiea e Panacea sono invocati nel preambolo) che sancisce un processo di iniziazione: un contratto di associazione, che lega indissolubilmente i contraenti al rispetto di doveri esclusivi della professione – agire nell'interesse del paziente, compiere solo atti dei quali si è capaci, soccorrere il maestro in caso di bisogno, corrispondere ad un ideale supremo di purezza. Questo patto fa sì che anche in altri trattati del*Corpus*la deontologia si configuri in modo più netto dell'etica medica, includendo anche tutta una serie di norme che regolano l'apparenza fisica del medico, il contegno che deve tenere in pubblico, il modo in cui deve essere vestito, il rispetto assoluto che deve nutrire nei confronti di fatti, medici o non medici, di cui venga a conoscenza durante l'esercizio professionale (segreto professionale). "La regola del medico deve essere di avere un bel colorito e di essere bene in carne, secondo la sua corporatura, perché la maggior parte della gente ritiene che quelli il cui corpo non sia così in buona salute non saprebbero neppure curare convenientemente gli altri", recita il trattato*Sul medico*, un testo ellenistico che disegna, sulla scia delle indicazioni più antiche, il ritratto ideale, fisico e morale, del professionista. Il giusto mezzo è la regola cui deve essere ispirato il comportamento corretto del medico: egli deve rivolgersi al paziente con tono pacato, le sue parole e gesti non devono mai apparire rudi, la condotta eccessivamente gioviale va evitata come "estranea alla convenienza".Queste norme comportamentali garantiscono autorevolezza al medico e alla scuola che giura secondo il testo buona fama ed attendibilità; il rifiuto a compiere atti potenzialmente mortali, come la somministrazione di farmaci eutanasici, l'interruzione di gravidanza, l'incisione della vescica per l'estrazione di calcoli, si aggiungono alle prescrizioni che consentono di evitare la cattiva fama e aprono la strada alle successive letture del*Giuramento*in ottica di etica cristiana. In realtà, alla discussione di principietici il*Corpus*ippocratico non dedica spazio formalizzato: non esistono testi dedicati alla

discussione dei valori morali che devono informare l'arte, ma solo accenni impliciti, presenti soprattutto nelle opere a spiccata valenza clinica. In esse si esprime il principio cardine dell'etica ippocratica, quello dell'*opheléin mé bláptein*, essere utile e non procurare danno all'ammalato (che nella tradizione successiva prende il nome di principio del*primum non nocere*). "Lo scopo della medicina" – si legge nel trattato*Sull'arte*, ultimo quarto del V secolo a.C. – "è eliminare le sofferenze del malato e diminuire la violenza delle malattie, astenendosi dall'intervenire nei casi in cui il male è più forte, che sono al di sopra dell'arte". Il passo stabilisce un principio etico non formalizzato, che la letteratura ha definito "naturalismo etico": l'ordine morale si fonda sul rispetto della*phy´sis*, sicché assecondare l'andamento ordinato ed intellegibile della natura garantisce al medico il raggiungimento della virtù, contro i rischi dell'interventismo forzato. Il medico è colui che riconosce i limiti intrinseci della sua competenza: il rispetto di un'etica della beneficialità diventa il fondamento del riconoscimento della medicina come parte costitutiva di un tutto armonico, retto dalle leggi della necessità.

La tecnoetica

Alla luce di quanto fin qui detto non è, pertanto, necessario scrivere libri su cosa sia "bene" e cosa sia "male" nell'esercizio dell'arte: è bene solo l'essere competenti (tecnoetica), il possedere pienamente e mettere a servizio dell'ammalato la teoria dei segni. La clinica ippocratica è di per sé manifesto etico: medicina e morale operano nello stesso ambito, perché condividono il raggiungimento degli stessi scopi, l'equilibrio del corpo, dell'anima e del mondo sociale. Questo atteggiamento è particolarmente spiccato nei trattati chirurgici (*Fratture, Articolazioni, Ferite del capo*), in cui una competenza tecnica alta aumenta il rischio professionale e sembra richiedere standard etici più elevati per giustificare sia gli interventi, sia il rifiuto del medico a compierli. È questo il caso delle malattie incurabili, che esistono perché "guarire tutti i malati è impossibile" (*Prognostico*, I): il buon medico si astiene dalle terapie che, dove la forza della*phy´sis*sia maggiore di quella della medicina, accrescono solo la sofferenza.

Per la dimensione etica nella relazione medico-paziente, Alberto Jori ha poi dimostrato come il medico ippocratico ponga l'attenzione su alcuni aspetti della relazione con il paziente, in cui quest'ultimo ha assoluta centralità nell'atto clinico: il medico deve esercitare in sinergia con un soggetto cosciente, consapevole della sua malattia e della storia che la caratterizza – una prefigurazione del tema attuale del "consenso informato". Il paziente non deve accogliere passivamente ordini e prescrizioni: questo atteggiamento, che si ritrova in un gruppo di scritti direttamente riconducibile ad Ippocrate, si differenzia molto da quello predicato in altri testi, più tardi e filosofici, come il trattato*Sull'arte*: lì il dialogo è presentato come inutile e fuorviante, perché il medico possiede in sé gli strumenti intellettuali per comprendere la malattia, senza bisogno del confronto con il paziente. Come l'uomo libero tratteggiato nelle*Leggi*di Platone, il paziente ippocratico ascolta insieme ai familiari le impressioni del medico, dando vita ad un rapporto di scambio che da un lato gli consente di accedere al processo pedagogico che la medicina compie sul corpo e sulla vita, dall'altro gli consente di insegnare, anche da una posizione culturale umile, qualcosa al curante. Non c'è cura senza convinzione dell'ammalato, né guarigione senza che il medico conosca gli aspetti del vissuto psicologico della malattia. Questo processo avviene, in modo privilegiato, nell'ambito della clinica: l'anamnesi ippocratica, che costringe il malato a ricercare nella memoria la storia vicina e lontana del suo corpo, è lo strumento fondamentale di una relazione attiva, in cui gli aspetti tipici del paternalismo medico antico sono mitigati dal dialogo e dal confronto.

La “medicina delle donne”

di Valentina Gazzaniga

Il corpo delle donne

Il*Corpus*ippocratico conserva una serie di trattati dedicati alla fisiologia e alla patologia femminile: si tratta dei libri*Sulle malattie delle donne*e*Sulle donne sterili*, che costituiscono un insieme piuttosto omogeneo (materiale del V secolo a.C. e riscritture del IV a.C.); del trattato*Sulla generazione/Natura del bambino*, dello stesso autore di uno dei libri*Sulle malattie delle donne*(lo stesso cui si deve il IV libro*Sulle Malattie*); Sulla natura della donna, i cui contenuti antichi sono stati sistemati da un epitomatore più recente; il libro Sulla superfetazione, che tratta della possibilità di avere due fecondazioni spaziate nel tempo nella stessa donna. A questi testi può essere aggiunto Sulle malattie delle giovani donne, non un libro ginecologico in senso stretto, ma una breve trattazione del IV secolo a.C. sull’epilessia, che colpirebbe in modo preferenziale le nubili e le sterili; e anche una sezione degli*Aforismi*, dedicata alla discussione delle malattie femminili. I trattati ginecologici, che parte della critica ascrive alla scuola di Cnido, antagonista di quella di Kos (la cui produzione è caratterizzata da opere collettive, cataloghi di malattie e terapie, come le*Sentenze cnidie*), sono oggi riconosciuti generalmente come uno dei nuclei di conoscenza medica ippocratica più antichi. Nella loro forma attuale, essi sono frutto di aggiunte progressive e riedizioni; si sono accresciuti inglobando e rielaborando idee del femminile che risalgono a stesure antiche, con condizionamenti della medicina egizia e di culture orientali. Sono opera di più autori, sebbene propongano un’immagine del corpo della donna abbastanza coerente, frutto anche di una tradizione femminile non dotta.

Essi dipingono il corpo della donna come regolato da leggi molto dissimili da quelle che governano il corpo dell’uomo (*Sulle donne sterili*, I, 62). La carne del corpo delle donne è più morbida di quella maschile e la sua tessitura lassa ricorda quella della lana, che tende a trattenere al suo interno umidità e liquidi; questa tessitura, unita alla freddezza tipica del genere femminile, genera un eccesso di sangue che, accumulandosi nel corpo, lo surriscalderebbe e causerebbe sofferenza. La natura provvede a correggere questo “difetto congenito” attraverso il ciclo mestruale, che è in effetti una sorta di salasso naturale (*Reg.*, I, 27;*Sulle donne sterili*, I, 1) che segue i ritmi del ciclo lunare (*katamenia*, “secondo il ciclo della luna”, è il nome greco delle mestruazioni). Le mestruazioni compaiono quando il grasso corporeo raggiunge un certo livello e sono direttamente connesse all’elaborazione del cibo; solo il trattato*Sulla generazione/Natura del bambino*sostiene che siano, invece, il prodotto schiumoso dell’agitazione degli umori nel corpo. Le donne possiedono una parte anatomica, l’utero (*ysteron*), di struttura e funzionamento particolari: esso è un contenitore cavo (*ággos*, che vuol dire vaso), elastico e capace, come le bisacce per il vino, di dilatarsi per accogliere il feto in sviluppo. In alcuni trattati (*Sulla superfetazione*) si parla di “corna” dell’utero, che servirebbero a raccogliere i feti in soprannumero; in altri del fatto che esso ha due bocche (*stómata*), una inferiore e una superiore, per espellere il sangue mestruale e il feto al momento della nascita la prima, e per mettere in comunicazione l’utero con il resto del corpo femminile la seconda. Il corpo della donna è pertanto attraversato da un canale che, senza soluzione di continuità, mette in comunicazione la bocca con la vagina; è un corpo vuoto, centrato sulla presenza dell’utero, attorno a cui ruotano i fenomeni fisiologici e patologici, perché esso “è la causa di tutte le malattie delle donne” (*Luoghi dell’uomo*, 47). In particolare all’utero si deve la malattia

femminile per eccellenza, l'isteria: l'utero infatti non è fermo, ma è in grado di spostarsi all'interno del corpo, alla ricerca del calore mancante alla sua costituzione imperfetta. Questo calore è in genere garantito dal rapporto sessuale, attraverso lo sperma, principio caldo e vitale per eccellenza: l'igiene sessuale è pertanto necessaria per il mantenimento della salute. Sono e rimangono sane le donne che, attraverso una regolare pratica sessuale, mantengono dilatati i condotti del loro corpo per l'emissione del mestruo e l'utero fermo nella sua sede anatomica; sono a rischio di malattia le vergini e le vedove, in cui la carne si rassoda fino ad assomigliare a quella maschile e l'utero si muove alla ricerca di equilibrio, spingendo in alto verso gli ipocondri, il cuore o il cervello, otentando la fuoriuscita all'esterno: "Quando l'utero si muove verso la testa si produce un soffocamento in quella regione, la testa della donna diventa pesante […] quando l'utero è negli ipocondri […] respiro affannoso e dolore al cuore […]" (*Sulle malattie delle donne*, II, 123-6). Ann Hanson sostiene che il concetto di utero mobile derivi, nella medicina ippocratica così come anche nella concettualizzazione platonica, dal principio della devianza anatomica femminile dal modello maschile: se gli uomini non hanno utero, è irragionevole supporre una sua collocazione fissa nelle donne. L'utero mobile e cavo giustifica le terapie ginecologiche, in gran parte centrate sulla pratica della fumigazione, di origine egizia: essa consiste nell'applicazione di vapori odorosi alla bocca dell'utero e nella verifica del loro eventuale risentimento attraverso naso e bocca. L'efficacia presunta di questi trattamenti è fondata sull'idea che l'utero abbia una facoltà olfattiva e sia attratto dai profumi gradevoli, ma disgustato da quelli acri.

La gravidanza e il parto

L'utero è il collettore del sangue mestruale prima dell'espulsione; se questa non avviene, il sangue è deviato in parti non fisiologicamente idonee ad accoglierlo e genera malattia. Le bocche dell'utero si aprono e si chiudono con regolarità per tutta la vita femminile, in accordo con certi stati: sono aperte intorno alla fase mestruale, sicché il momento migliore per la fecondazione è dopo il ciclo, quando i condotti sono ben dilatati. Sono chiuse in gravidanza, già subito dopo la fecondazione, per impedire parti pretermine; la donna può accorgersi dell'avvenuta fecondazione proprio perché lo sperma non viene emesso all'esterno (*Natura del bambino*, 5). La gravidanza è l'unico periodo in cui la sospensione del ciclo mestruale non induce patologia: il sangue è infatti impiegato nei processi di "costruzione" del feto e poi nella produzione del latte, l'utero è fermo perché riscaldato dallo sperma maschile. Per tutelare la gravidanza, momento centrale nella vita della donna greca, il medico prescrive astensione dai rapporti sessuali, che rischiano di allargare di nuovo i canali del corpo e aprire la bocca dell'utero; la donna deve inoltre prestare attenzione a una serie di segni, che indicano lo stato di salute del feto, come la costituzione delle mammelle, che sono in diretta relazione con l'utero e i processi che si svolgono al suo interno (*Aforismi*, V, 52). Al termine della gravidanza, il sangue non utilizzato nella produzione di latte viene espulso nella forma di lochi; il sangue*post partum*, impuro perché residuo non utilizzato, deve scorrere per un periodo di tempo tra i 20 e i 30 giorni (minor purgazione è necessaria se nasce un maschio, che per il maggior calore che caratterizza il suo genere produce meno scorie,*Mul.*, I, 73). Questo evita l'insorgere di ulteriori blocchi patologici. L'impurità fisiologica del sangue lochiale giustifica in parte l'assenza degli uomini dalla casa nel momento del parto e i riti di purificazione necessari alla riammissione della donna greca in seno alla società dopo la nascita del bambino.

La medicina ellenistica: il contesto e i maggiori rappresentanti

di Valentina Gazzaniga

L'eredità di Alessandro

Alessandria d'Egitto, la città fondata nel 331 a.C. da Alessandro Magno, dopo la morte del suo fondatore nel 323 a.C., passa sotto il dominio del generale macedone Tolomeo I. Questo passaggio sancisce la nascita e lo sviluppo di un centro politico, economico ed intellettuale di altissimo livello. L'assegnazione della città egiziana ai Tolomei fa parte di un processo di smembramento che vede l'impero alessandrino diviso tra la dinastia dei Seleucidi (i regni di Siria, Asia Minore, Mesopotamia), gli Antigonidi (alcune città greche e la Macedonia), e in parte frammentato in stati minori (Bitinia, Pergamo, Ponto). La grande fortuna della città di Alessandria, che ne distingue le sorti da quelle di altre regioni frutto delle conquiste di Alessandro Magno, è dovuta alla sostanziale stabilità economica e politica che ne caratterizza la storia fino al II secolo, quando con Tolomeo VIII Evergete inizia lo smantellamento della politica di*patronage*che ne aveva caratterizzato l'ascesa (forse su spinta romana); la città, sotto i primi Tolomei, è governata da un gruppo intellettuale greco, la cui filosofia si fonda direttamente sull'insegnamento aristotelico. Quanto questa*élite*dirigenziale sia stata permeabile alle suggestioni culturali che provenivano dalla cultura locale prealessandrina, straordinariamente ricca dal punto di vista tecnologico in genere e medico in particolare, è ancora oggi oggetto di dibattito storiografico. Lucio Russo ha individuato il motore propulsore della straordinaria fioritura conoscitiva della città nella capacità di questo gruppo dirigenziale di saldare, sullo schema concettuale proprio della cultura greca di immigrazione, conoscenze tecnologiche avanzate tipiche della società egiziana e mesopotamica.

La Biblioteca e il Museo

Ad un sostanziale benessere economico (Alessandria è al centro di traffici marittimi avanzati, che "esportano" merci di produzione locale in tutto il bacino del Mediterraneo) e politico si aggiunge la volontà esplicita dei primi Tolomei (Tolomeo I Soter; Tolomeo II Filadelfo), di rendere la città di Alessandria un centro intellettuale e culturale in grado di raccogliere e sviluppare l'eredità greca del Liceo aristotelico. Questo avviene sia attraverso l'attrazione diretta di intellettuali greci sul territorio egizio, sia attraverso la fondazione di istituzioni quali una Biblioteca e un Museo, che diventano subito il crocevia ed il punto di incontro di studiosi di varia formazione e di considerevole levatura, in tutti i campi della scienza antica. Il loro incontro e i risultati del loro lavoro si configurano, soprattutto nei primi decenni del regno tolemaico, come ha scritto von Staden, come una vera e propria "frontiera intellettuale"; i frutti di questa esperienza culturale vivace e ricchissima passano in una tradizione di lunga durata che nemmeno la conquista romana e l'annessione dell'Egitto nel 30 a.C. riescono ad interrompere del tutto, se ancora Galeno, che studia ad Alessandria nei primi anni della sua formazione medica, trova nella città un centro di avanguardia, specialmente per la ricerca anatomica.

Il Museo, che comprendeva sezioni letterarie, scientifiche e filologiche (su istanza di Demetrio Falereo, discepolo di Aristotele), è ricordato ancora come istituzione da Plutarco, Dione Cassio, Luciano e Galeno. La Biblioteca, tramandata come una delle meraviglie del mondo antico, accoglie un numero impressionante di papiri, provenienti direttamente dal

territorio greco o fatti copiare da originali greci; alcune fonti vogliono che addirittura parte dei libri dello stesso Aristotele confluiscano, per volontà dei primi Tolomei, nei fondi librari che la arricchiscono. Ruotano attorno alla Biblioteca e forse al Museo, a testimonianza del fervore della vita intellettuale della città, un enorme numero di scienziati: il matematico Euclide, alla fine del IV secolo a.C.; Ctesibio, fondatore della meccanica, maestro di Filone di Bisanzio e forse a capo del Museo, le cui opere sulla pneumatica sono ricordate da Vitruvio e da Ateneo; Aristarco di Samo, allievo di Stratone di Lampsaco e autore di una teoria eliocentrica; Archimede, di cui Diodoro Siculo testimonia un soggiorno nella città, dove avrebbe stretto legami con Conone di Samo e con Eratostene, a cui dedica l'opera*Sul metodo*; lo stesso Eratostene di Cirene, matematico, astronomo e geografo, precettore di Tolomeo IV Filopatore e bibliotecario della Biblioteca, autore del primo sistema di misurazione del meridiano terrestre; Filone di Bisanzio, autore di nove libri*Sulla meccanica*, parzialmente perduti, nei quali si progettavano, tra l'altro, raffinate macchine da guerra; Ipparco di Nicea, fondatore dell'astrometria, compilatore del più accurato catalogo stellare antico, e scopritore della precessione degli equinozi. A questi nomi vanno aggiunti certamente quello di Erofilo di Calcedonia e quello di Erasistrato di Ceo, operante ad Antiochia, sotto la dinastia dei Seleucidi. A entrambi va ascritta una delle prime rivoluzioni epistemologiche dell'Antichità, quella della sistemazione metodologica dell'anatomia e un primo tentativo di misurazione quantitativa dei fenomeni biologici.

Erofilo di Calcedonia ed Erasistrato di Ceo

Erofilo di Calcedonia ed Erasistrato di Ceo sono i principali rappresentanti di una "rivoluzione" che si compie, nel clima culturale di Alessandria d'Egitto, in medicina, in particolare nella ricerca anatomica e fisiologica. La medicina ippocratica non attribuiva, infatti, valore metodologico all'esperienza anatomica in sé, fondando il sapere medico sulla conoscenza degli equilibri umorali, vera base della fisiopatologia, e su un'accorta pratica clinica; se dissezioni ci sono state, esse sono il frutto di un'esperienza non sistematizzata, come nel caso di Alcmeone di Crotone, filosofo naturalista interessato all'indagine sugli organi di senso, che avrebbe condotto attraverso l'anatomia saltuaria di animali; o come sembra essere adombrato nello stesso trattato ippocratico sull'epilessia, in cui Ippocrate invoca l'apertura del cranio delle capre come sistema di verifica della sua teoria eziopatogenetica, per cui il flegma iperprodotto dal cervello sarebbe responsabile delle manifestazioni convulsive della malattia.

L'opera di Erofilo ed Erasistrato, rispettivamente allievi di Prassagora di Kos e di Crisippo di Cnido (di cui non conosciamo gli estremi biografici), è andata perduta, ma se ne conserva parzialmente traccia in autori più tardi, medici o non medici, tra i quali Varrone, Galeno, Polibio, Rufo di Efeso, Ezio di Amida, Oribasio e Marcello Empirico. Galeno, in particolare, attaccandone violentemente le teorie, fornisce una ricca serie di dati sul pensiero anatomico di Erasistrato. Una testimonianza importante sulla loro attività è fornita dal*Proemio*dell'opera*Sulla medicina*di Aulo Cornelio Celso, l'enciclopedista latino che ci consegna la più antica storia della medicina. Dalle testimonianze che sono giunte in nostro possesso, emerge chiaramente il portato rivoluzionario del pensiero dei due medici. Mario Vegetti parla di una rivoluzione articolata su due binari fondamentali; il primo, di piano epistemologico, prevede la considerazione della medicina come articolata su tre livelli di sapere, uno dedicato alla salute, uno alla malattia, l'ultimo definito neutrale, i cui temi di interesse sono rappresentati dalla terapia chirurgica e farmacologica. Il secondo binario prevede la riconsiderazione del corpo non come contenitore diumori, ma come struttura complessa, che va indagata anatomicamente perché solo la conoscenza della

composizione delle parti consente la comprensione del loro funzionamento (fisiologia) e, di conseguenza, lo studio del malfunzionamento (patologia). Il fondamento di questo approccio di ricerca è evidentemente nella riflessione anatomo-fisiologica delle opere biologiche di Aristotele, nel teleologismo in esse proposto (ogni parte anatomica è strutturata in un dato modo per assolvere ad un fine preordinato) e in tutta una serie di problemi, sollevati all'indagine medica da alcune posizioni aristoteliche, in particolare quella sul cardiocentrismo (il cuore al centro dei processi vitali, origine anatomica degli apparati, primo motore della vita sensibile ed intellettiva).

Agli interrogativi sollevati dall'indagine aristotelica sulla natura Erofilo ed Erasistrato rispondono con un'inchiesta anatomica condotta in modo sistematico su cadaveri e su condannati a morte, concessi dal potere politico ai medici per studiarne il funzionamento: "[…] li sezionavano e, mentre il respiro rimaneva ancora nei loro corpi, studiavano le parti che la natura aveva fino a quel momento nascosto, la posizione, il colore, la forma, la misura […]" dice Celso (*Proemio*, 23), giustificando la crudeltà dell'atto con il vantaggio che da esso sarebbe venuto alle "persone innocenti di ogni tempo". Che la testimonianza tardiva di Celso sia veritiera è confermato dalla creazione originale di una nomenclatura anatomica, che corrisponde alle descrizioni di parti per la prima volta osservate o comprese nella loro struttura e funzione: in particolare, Erofilo avrebbe descritto in maniera accurata parti del sistema nervoso, il cervello, il cervelletto, le connessioni tra encefalo e midollo spinale, i nervi responsabili del movimento volontario (solidi) e dei processi sensoriali (cavi, contenenti pneuma cerebrale). Una parte importante del suo lavoro anatomico è dedicata agli organi della riproduzione, alla descrizione delle ovaie, delle tube e dei canali spermatici (dei quali però non comprende la funzione) e alla negazione dell'idea che l'utero possa muoversi all'interno del corpo. La diversa struttura di vene, arterie e nervi, indica per Erofilo la presenza di tre distinte funzioni corporee. In questo sistema, le arterie attraggono per dilatazione e veicolano pneuma cardiaco, che causa la pulsazione e il moto involontario. L'approccio rinnovatore di Erofilo non pare aver riguardato la dimensione clinica, in cui si è attenuto agli standard ippocratici, e la farmacologia, cui pure attribuisce grande importanza; è sua la definizione dei farmaci come "mani degli dèi".

Erasistrato, legato ad Aristotele anche perché ne avrebbe sposato una figlia, è autore di trattati sull'apparato digerente, sui rimedi e sui veleni, sulle febbri, sulla podagra, sulla paralisi e sull'idropisia, di cui possediamo i soli titoli. La sua opera sembra aver dato seguito, in alcuni aspetti soprattutto inerenti alla neurofisiopatologia, a quella di Erofilo, il che farebbe supporre che fosse di poco più giovane (M. Vegetti). I suoi studi anatomici sono stati dedicati ad approfondire lo studio del cuore e dei vasi (il ventricolo destro distribuisce sangue nelle vene, il sinistro pneuma nelle arterie, destinato a gonfiare i muscoli e a generare moto); la struttura e il funzionamento dello stomaco (la digestione, spiegata in base ad un modello meccanico di triturazione del cibo) e del diaframma (la respirazione, che avverrebbe per dilatazione del torace, e conseguente creazione di un vuoto. Il vuoto corporeo tenderebbe ad essere riempito da materia della stessa natura di quella perduta, o dissimile; nel caso della respirazione, esso attrarrebbe nuovo pneuma, in sostituzione di quello perduto nei processi di traspirazione). Suo è il concetto di "osservabilità teorica" dei fenomeni, per cui il medico deve essere in grado di postulare l'esistenza di organi e funzioni, anche nell'impossibilità di percepirli con i sensi e il concetto eziopatogenetico di pletora, per cui le malattie si generano per sovrabbondanza umorale in una parte, che dilaga in tutto il corpo.

Erofilo ha studiato le variazioni della frequenza del polso ed il loro significato clinico, utilizzando una clessidra ad acqua per valutarne l'aumento della frequenza e interpretando il rapporto tra sistole e diastole; Erasistrato ha tentato di dimostrare la traspirazione insensibile, cioè l'emissione di esalazioni corporee e la conseguente minima perdita di peso, attraverso un esperimento di pesatura di un uccello, del suo cibo, dei suoi escrementi. Entrambe queste notizie documentano che la medicina alessandrina è stata in grado di prendere la via della determinazione dei fenomeni su base quantitativa, compiendo anche in questo un allontanamento epistemologico di grandissimo rilievo dalla medicina ippocratica, interamente fondata sulla valutazione delle variazioni qualitative.

Gli empirici

di Valentina Gazzaniga

Gli eredi di Erofilo ed Erasistrato

Erofilo ed Erasistrato lasciano numerosi allievi a raccogliere l'eredità del loro pensiero innovatore. Tra quelli di Erofilo, sono annoverati Filino di Kos, Bacchio di Tanagra, Apollonio di Cizio; fonti scarse e frammentarie, tra le quali Plinio, Ateneo e Galeno forniscono notizie sul primo, vissuto a metà del III secolo a.C., autore di trattati di terapeutica e di esegesi ippocratica e tramandato come il fondatore di una scuola empirica, la cui paternità è però contesa dal suo allievo Serapione di Alessandria. La setta empirica fondata sull'insegnamento (o almeno sul modello dell'insegnamento) di Filino di Kos, pur nascendo come direttamente collegata all'ambito culturale erofileo, si distacca profondamente dal modello del maestro, dando avvio a un aspetto peculiare della medicina di matrice alessandrina, destinato a perdurare almeno sino al I secolo, e inaugurando il concetto di setta medica.

La setta empirica

Il termine greco che indica la setta è*hairéseis*: esso indica un gruppo di intellettuali che sceglie l'insegnamento medico a loro più congeniale, lasciandosi guidare da un maestro ed entrando a far parte di un gruppo costituito sotto il nome di scuola (*scholé*). Le sette sono caratterizzate dalla grande vivacità intellettuale, che porta i partecipanti al confronto diretto, talvolta anche polemico, sia all'interno della setta sia con i suoi antagonisti, fautori di correnti di pensiero opposte. Abbiamo notizia che questa tradizione polemica sia stata inaugurata dallo stesso Filino, in opere in cui egli si sarebbe contrapposto vivacemente sia all'insegnamento di Erofilo, sia a quello di Bacchio, suo allievo fedele, che viene contrastato sul piano dell'esegesi e del commento ad Ippocrate in sei libri polemici. Analogo atteggiamento avrebbe avuto Serapione, nei confronti del suo maestro Filino e di altri esponenti del pensiero empirico. Caratteristica fondamentale delle sette è, dunque, la non uniformità del pensiero medico che professano, una notevole varietà di caratteri interni, il metodo didattico fondato sulla discussione orale e sulla contrapposizione con le altre scuole. Ancora una volta, la maggior quantità di informazioni sulle sette in genere e sulla scuola empirica in particolare provengono dal*Proemio*del*De Medicina*di Celso, nonché da una serie di trattati galenici e pseudogalenici. Le fonti fanno i nomi di molti medici che hanno aderito alla setta che si autonomina "empirica", (*empiricos se ab experientia nominant*, dice Celso) tra i quali Glaucia di Taranto (commentatore e glossatore di Ippocrate, cui si deve il concetto di "tripode", fondamentale per la setta); Eraclide di Taranto (autore di opere di dietetica, farmacologia e chirurgia, commentari ippocratici agli*Aforismi*e ai trattati sulle*Epidemie*e di un lavoro contro la teoria dei polsi di Erofilo); Apollonio di Cizio (autore di un commentario al trattato ippocratico sulle articolazioni in tre libri e di libri polemici contro Eraclide e Bacchio); Sesto Empirico (autore di commentari medici perduti e di una serie di lavori non medici improntati allo scetticismo pirroniano). Proprio Sesto Empirico fornisce una chiave per comprendere i presupposti culturali della didascalia della scuola: la medicina si accrescerebbe per scoperte successive e casuali. È comprensibile, e quindi trasmissibile, solo ciò che è frutto di percezione sensibile. Non esistono cause di malattia che non siano accessibili ai sensi, e il principale interesse del medico è indirizzato nei confronti dei sintomi, che costituiscono l'essenza visibile e

percepibile della malattia. L'esperienza del medico è la sola che garantisce valore all'arte, perché attraverso essa è possibile effettuare un confronto tra storie patologiche diverse e strategie terapeutiche che si sono rivelate efficaci nel passato. L'esperienza può essere diretta (*autopsía*), ma sono accolti anche i dati provenienti dal ragionamento analogico (basato sul rilevamento delle somiglianze) e quelli derivati dalla memoria collettiva, dall'accumulo, conservazione ed interpretazione di dati provenienti dall'esperienza altrui (*historía*). Questi tre pilastri fondano il concetto di "tripode" empirico, cui Glaucia di Taranto ha dedicato un'opera, oggi perduta. L'esperienza si articola su tre livelli, quello della casualità, che ne costituisce il gradino iniziale e necessario, quello della ripetizione volontaria e quello della riproduzione successiva ed insistita; la certezza viene alla medicina solo quando successive verifiche dilazionate nel tempo confermano l'esperienza casuale originale, consentendo al procedimento di slittare dal piano dell'*emperìa*al piano della prova sperimentale (*péira*): "Questo insieme di esperienze è stato da loro chiamato 'osservazione diretta' e tutto questo anche 'esperienza'. Hanno chiamato*historía*il racconto dello stesso, cioè delle diverse esperienze. Infatti la stessa cosa è osservazione diretta per chi l'ha osservata, per chi ha imparato quello che è stato osservato da altri è racconto. Ma dal momento che hanno incontrato anche malattie in certi casi mai viste prima… hanno trovato uno strumento per trovare i rimedi, il passaggio dal simile. Facendo ricorso a questo, trasferiscono lo stesso rimedio da una malattia a un'altra simile, da una parte anatomica a un'altra, e passano da un rimedio noto prima ad uno che in qualche modo gli è simile" dice Galeno nel trattato sulle sette.

Innocenzo Mazzini e Danielle Gourevitch hanno caratterizzato gli altri elementi fondamentali dell'empirismo, individuato come l'unica setta medica dotata di una reale coerenza teorica di fondo: la fedeltà al metodo clinico ippocratico (in realtà invocata, su piani diversi, anche dai rappresentanti di altre sette, quali i dogmatici o i pneumatici, tutti convinti di raccogliere l'eredità del padre fondatore della medicina antica); la relazione con la filosofia scettica, in particolare con lo scetticismo pirroniano (la natura non è comprensibile, la medicina non è vera scienza, non possiede una vera dottrina); il grande valore attribuito alla terapia, su cui si fonda la medicina, che è essenzialmente capacità di conseguire risultati di guarigione; la negazione, in opposizione al pensiero dogmatico, dell'esistenza di cause "oscure", cioè non percepibili attraverso i sensi ma solo individuabili per mezzo dell'intelletto, che spieghino i fenomeni fisiologici e patologici; la negazione del valore epistemico della ricerca, che presuppone il ricorso ad un impianto teorico e l'allontanamento dalle evidenze fornite dall'esperienza. In un impianto culturale di tal genere anche lo studio anatomo-fisiologico, nel cui seno era nata la scuola empirica, perde ogni significato conoscitivo e diventa crudeltà inutile, perché "di queste cose che sono ricercate con tanta violenza, alcune non possono essere comunque conosciute, ed altre lo possono anche senza commettere un crimine" (Celso,*Proemio*, 43-44).

Bibliografia

La tradizione greca

Ippocrate e gli scritti ippocratici
Bluard C., *La postérité d'Hippocrate et de la Collection hippocratique, in Mèdecine et sieté en Grèce antique*, Mariemont, Musée Royal, 1998.
Byl S., *Hippocrate de Cos: de l'agiographie au rejet et viceversa*, "Revue de philosophie ancienne", 2001.
Gourevitch D., *La legende d'Hippocrate dans le monde romain antique, in Hippocrate et son heritage*, Lyon, Fondation Marcel Mérieux, 1986.
Jori A., *Medicina e medici nell'antica Grecia. Saggio sul Perì Téchnes ippocratico*, Bologna, Il Mulino, 1996.
Jouanna J., *Hippocrate*, Paris, Fayard, 1992.
Jouanna J., *La nascita dell'arte medica occidentale*, in Grmek M. (a cura di), *Storia del pensiero medico occidentale*, Roma-Bari, Laterza, I, 1993.
Lloyd G.E.R., *The Hippocratic Question*, Classical Quarterly, 25, 1975.
Vegetti M., *La medicina in Platone*, Venezia, Il Cardo, 1995.

La filosofia della medicina ippocratica
Corbellini G., *Breve storia delle idee di salute e malattia*, Roma, Carocci, 2004.
Di Benedetto V., *Il medico e la malattia. La scienza di Ippocrate*, Torino, Einaudi, 1986.
Edelstein L., *Hippocratic prognosis, in Ancient medicine: selected papers of Ludwig Edelstein*, Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1967.
Federspil G., Giaretta P., Rugarli C., Scandellari C., Serra P., *Filosofia della medicina*, Milano, Raffaello Cortina, 2008.
Grmek M., *Il concetto di malattia*, in Id. (a cura di), Storia del pensiero medico occidentale. *Antichità e Medioevo*, Roma-Bari, Laterza, 1993.
Jouanna J., *Hippocrate*, Paris, Fayard, 1992.
Nutton V., *Ancient medicine*, London, Routledge, 2004.
La maladie et les malades dans la Collection hippocratique: actes du VIe Colloque international hippocratique, Québec, du 28 septembre au 3 octobre 1987 Québec, Éditions du sphinx, 1990.

Le terapie ippocratiche
Ayache L., *Hippocrate laissait-il la nature agir?, in Tratados hipocraticos: estudios acerca de su contenido, forma e influencia. Actas del VIIe Colloque international hippocratique (Madrid, 24-29 Septiembre 1990)*, Madrid, Lopez Ferez, 1992.
Dasen V., King H., *La médecine dans l'Antiquité grecque et romaine*, Lausanne, Éditions BHMS, 2008.
Di Benedetto V., *Il medico e la malattia*, Torino, Einaudi, 1986.
Jouanna J., *Hippocrate*, Paris, Fayard, 1992.
Majno G., *The healing hand: man and wound in the ancient world*, Cambridge (Mass.), Harvard University Press, 1975 (1991).

L'arte medica e l'etica ippocratica
Edelstein L., *The Hippocratic Oath*, Baltimore, The Johns Hopkins University Press, 1943.
Edelstein L., *The Professional Ethics of the Greek Physician, in Ancient Medicine. Selected papers of L. Edelstein*, Baltimore, The Johns Hopkins University Press, 1967.
Flashar H. e Jouanna J. (a cura di), *Médecine et morale dans l'Antiquité. Entretiens sur*

l'Antiquité classique. Tome XLIII, Vandoeuvres-Genève, 1996.
Gourevitch D., *Le triangle hippocratique dans le monde greco-romain: le malade, sa maladie et son medecin*, Rome, École française de Rome, 1984.
Jori A., *Medicina e medici nell'antica Grecia. Saggio sul Perì Téchnes ippocratico*, Bologna, Il Mulino, 1996.

La "medicina delle donne"

Andò V., *Ippocrate. Natura della donna*, Milano, BUR, 2000.
Campese S., Sissa G., Manuli P., *Madre materia. Sociologia e biologia della donna greca*, Torino, Boringhieri, 1983.
Dean Jones L.A., *Women's Bodies in Classical Greek Science*, Oxford, Clarendon Press, 1994.
Demand N., *Birth, Death and Motherhood in Classical Greece*, Baltimore e N.Y, The Johns Hopkins University Press, 1994.
Hanson A.E., *Conception, gestation and the origin of female nature*, Helios, 1992.
King H., *Hippocrates' Woman. Reading the Female Body in Ancient Greece*, London-New York, Routledge, 1998.

La medicina ellenistica: il contesto e i maggiori rappresentanti

Fraser P.M., *Ptolemaic Alexandria*, Oxford, Clarendon Press, 1972.
Garofalo I., *Erasistrato*, Pisa, Giardini, 1988.
Longrigg J., *Greek Rational Medicine: Philosophy and Medicine from Alc- maeon to the Alexandrians*, New York, Routledge, 1993.
MacLeod R. (a cura di), *The Library of Alexandria: centre of learning in the ancient world*, London, I.B. Tauris, 2004.
Mazzini I., *La medicina dei Greci e dei Romani. I-II*, Roma, Jouvence, 1997.
Russo L., *La rivoluzione dimenticata. Il pensiero scientifico greco e la scienza moderna*, Milano, Feltrinelli, 1996.
Vegetti M., *La medicina ellenistica*, in Grmek M., Storia del pensiero medico occidentale, Roma-Bari, Laterza, 1993.
Von Staden H., *Herophilus. The art of medicine in Early Alexandria*, Cambridge University Press, 1988.

Gli empirici

Deichgräber K., *Die griechische Empirikerschule: sammlung der Fragmente und Darstellung der Lehre*, Berlin - Zürich, Weidmannsche Verlagsbuchhandlung, 1965.
Gourevitch D., *La medicina nel mondo romano*, in Grmek M., Storia del pensiero medico occidentale, Roma-Bari, Laterza, 1993.
Mazzini I., *La medicina dei Greci e dei Romani, I-II*, Roma, Jouvence, 1997
Stok F., *La scuola medica empirica a Roma. Problemi storici e prospettive di ricerca*. ANRW II. 37.1, Berlin, De Gruyter, 1993.

La tradizione romana

La medicina greca a Roma

di Valentina Gazzaniga

L'ellenizzazione della medicina a Roma

La questione dell'ellenizzazione della medicina a Roma è complessa e ancora oggetto di dibattito storiografico. Ovidio nelle*Metamorfosi*(XV, 723-728) fornisce la versione poetica dell'arrivo della medicina greca teurgica a Roma: nel 292 a.C., la città, funestata da un'epidemia inarrestabile, invia un'ambasceria al tempio di Asclepio ad Epidauro, e il dio, in risposta alle preghiere, manda sull'isola Tiberina un serpente, che indica la sua volontà di ottenere un tempio nella città. Plinio, negli anni Settanta del I secolo, narra con tono polemico la stessa penetrazione, attribuendola al medico ippocratico Arcagato di Lisania, giunto nella città sotto il consolato di Lucio Emilio Paolo e Marco Livio Salinatore (219 a.C.). Arcagato avrebbe ottenuto la cittadinanza romana e la possibilità di esercitare in uno*iatreion*(bottega medica), acquistato con fondi pubblici nel*compito Acilio*, in quella che rimarrà la zona dell'esercizio medico a Roma fino all'epoca di Galeno (*Naturalis Historia*, 29, 6, 12-13). L'arrivo della medicina greca è un fatto traumatico per i Romani, avvezzi a una medicina locale, a carattere empirico e magico, fatta di rimedi semplici e di pratiche igieniche salutari: l'abitudine di Arcagato di ricorrere al salasso e al cauterio gli guadagnano ben presto il titolo di*carnifex*e i medici greci diventano oggetto di una campagna denigratoria, condotta dai principali esponenti del conservatorismo romano, tra i quali Catone, che si scaglia contro le pratiche mediche greche nei libri indirizzati al figlio Marco e nel*De agricultura*. Del resto anche Plauto, cui si doveva una commedia dal significativo titolo Parasitus medicus, oggi perduta, aveva offerto nei Menecmi un ritratto a dir poco spietato dei medici greci, incapaci di guarire, vanitosi e presuntuosi. La medicina greca è percepita come corruttrice dei buoni costumi degli antichi, perché i medici badano solo al guadagno, prescrivendo medicine senza senso e trattamenti invasivi. L'intero apparato concettuale della medicina ippocratica è considerato privo di senso, perché la sola natura è in grado di produrre rimedi, sicché si può dire che Roma per molti secoli abbia fatto a meno dei medici, ma non di una medicina (*Naturalis Historia*, 2, 155): la conoscenza dei rimedi vegetali e animali è affidata al*pater familias*, cui spetta il compito di curare tutti coloro che risiedono all'interno della*domus*. Anche gli animali domestici possono essere trattati, senza ricorrere all'aiuto del medico, in base agli stessi rimedi (Varrone,*De agricultura*, 2.1, 21-22); nella loro preparazione confluisce anche tutta una tradizione magica, che prevede l'uso di sostanze curiose e talvolta ributtanti, come nel caso delle ricette pliniane che citano tra gli ingredienti per la cura dell'epilessia il sangue del gladiatore, o animali disgustosi, o il sangue mestruale.

A questa considerazione negativa corrisponde a Roma, per un lungo periodo di tempo, lo status sociale estremamente bassodi chi esercita la medicina, che è affare di schiavi e di liberti.

Asclepiade di Bitinia

Questa situazione va lentamente modificandosi nel I secolo a.C., quando il medico greco Asclepiade di Bitinia, abbandonata la sua città dopo la presa di Corinto nel 146 a.C., inizia ad esercitare a Roma, a quanto testimoniano le fonti, con buon successo e discreta fama. Celso riconosce ad Asclepiade il grande merito di aver rinnovato l'approccio romano

alla medicina greca; mentre la tradizione medica greca inizia ad essere assimilata dal mondo romano, in un processo che culminerà nella creazione di un linguaggio specifico ad opera, tra il I secolo a.C. ed il I d.C. di autori non medici (Cicerone, Marziale, Giovenale) e dello stesso Celso, Asclepiade trova il sistema di venire a patti con la cultura romana. Ha buone capacità oratorie (Cicerone,*De oratore*, 1, 14), è avverso alla violenza nei trattamenti, propone una terapia varia, essenzialmente fondata sul regime di vita, bagni, massaggi, blando uso del vino, esercizio fisico moderato, del tutto compatibile con le abitudini romane.*Tuto, celeriter et iucunde*, ne dice Celso (*De medicina*, III, 4,1). La concezione terapeutica di Asclepiade è fondata sull'idea che la medicina debba favorire il corretto fluire nel corpo delle minuscole particelle che lo compongono, che sono in continuo movimento attraverso i condotti del corpo (*poroi*), più o meno dilatati. Il loro flusso deve essere regolare e costante, per evitare scontri che ne causino la rottura e la moltiplicazione; esso non deve essere impedito né da uno stato di eccessiva costrizione dei canali (*status strictus*), né dalla loro eccessiva rilassatezza (*status laxus*). La salute è nella condizione intermedia (status mixtus), che deve essere tutelata attraverso pratiche piacevoli, che mantengano i canali nel giusto grado di dilatazione. Il sistema di Asclepiade, che gli guadagna la fama di resuscitare i morti (*Naturalis Historia*, 7, 37, 124), apre definitivamente la strada alla medicina greca a Roma, alle sette mediche, a una discussione teorica che arriverà, con Galeno, acerrimo nemico della memoria di Asclepiade, a raggiungere livelli altissimi.

Le scuole mediche romane: asclepiadi e metodici

di Valentina Gazzaniga

La scuola metodica e Sorano

Ad Alessandria si erano gettati i presupposti culturali per lo sviluppo delle grandi sette mediche: gli empirici, convinti che la conoscenza medica potesse essere basata sulla sola esperienza e garantita dai sensi e dall'accumulo di osservazioni; i dogmatici, scuola*sui generis*, priva di maestro fondatore e anche di una teoria portante omogenea, che postulano l'esistenza di cause "nascoste" di malattia, percepibili solo attraverso il ragionamento e contrapposte alle cause apparenti, oggetto della ricerca sensoriale; i pneumatici (tra cui Archigene e Agatino di Sparta), la cui teoria è fondata sul tentativo di conciliare l'umoralismo ippocratico con l'idea dell'esistenza di uno pneuma, principio vitale innato, causa del calore interno e, nel suo rapporto con gli umori, degli stati di salute e di malattia.

A queste scuole si unisce, a Roma, una setta di grande importanza e grandissima fortuna, quella che si autonomina "scuola metodica": tra i suoi fondatori le fonti ricordano lo stesso Asclepiade di Bitinia, Temisone di Laodicea e Tessalo di Tralles, vissuto sotto Nerone ed oggetto di attacchi violentissimi sia da parte di Plinio che di Galeno, che lo accusano entrambi di presunzione. Suoi esponenti sono Sorano di Efeso, medico sotto Traiano, autore di numerose opere perdute e di un trattato*Sulle malattie delle donne*(*Gynaekia*), che è un vero manifesto del metodismo romano; Antonio Musa, medico personale di Augusto, farmacologo e autore di una raccolta sui medicamenti; e Celio Aureliano, traduttore e adattatore di Sorano e ultimo esempio della medicina antica interessata alla ricerca e discussione delle cause di malattia. Nel complesso possediamo una grande quantità di informazioni sulla setta, grazie anche alla violenta polemica condotta da Galeno in quasi tutti i suoi scritti contro gli esponenti della scuola, le cui teorie erano troppo lontane da quelle ippocratiche per incontrare l'approvazione del medico di Pergamo. Celso, nel proemio al*De medicina*, fornisce alcune informazioni sulla scuola: "Alcuni medici del nostro tempo, seguendo come maestro Temisone […] sostengono che la conoscenza delle cause non ha nessuna importanza ai fini delle terapie; è sufficiente considerare alcuni elementi comuni alle malattie. Infatti ce ne sono di tre generi: un genere stretto, uno rilassato: ed uno misto. I malati infatti evacuano talvolta poco, talvolta troppo, talvolta poco da una parte e troppo da un'altra […] l'osservazione di queste cose forma la scienza medica; che essi determinano e fanno essere come una via, che chiamano metodo, che deve contemplare quanto c'è di comune nelle malattie. Essi non vogliono essere classificati tra i dogmatici, né tra quelli che considerano la sola esperienza, perché dissentono dai primi non riponendo il sapere medico nella congettura delle cause nascoste, e dai secondi, perché pensano che una piccola parte dell'arte sia nell'osservazione sperimentale" (*Proemio*, 55-58).

La percettibilità dei fenomeni attraverso i sensi

Dal passo di Celso, così come dalle osservazioni di Galeno e dalla testimonianza di Sorano e di Celio Aureliano, si deduce che i metodici derivano la parte fondante della loro teoria dall'idea di Asclepiade di un corpo composto di canali e particelle (*póroieóngkoi*) in essi veicolate, il cui stato di rilassatezza o costrizione origina salute e malattia; che

Temisone, allievo di Asclepiade e autore di trattati sulle febbri periodiche, sulle malattie acute e croniche (la cui discussione è tipica della scuola metodica) e di un libro sulla salute, è ritenuto uno dei padri fondatori della setta; che essa è andata strutturandosi come una reazione agli eccessi teorici del dogmatismo, ma anche contraria alle semplificazioni eccessive tipiche dell'approccio empirico; che la setta si predica come un gruppo "alla ricerca", in atto di costruire un sapere in divenire. Le teorie metodiche sono basate sull'idea della percettibilità dei fenomeni del corpo attraverso i sensi (fenomeno, la patologia come "appare"); sul concetto di "comunità", cioè caratteristiche comuni delle malattie, percepibili attraverso i sensi e ricostruibili per via di congettura teorica (stati rilassato, misto e costretto); sull'idea di una terapia semplice, volta alla correzione delle comunità errate e introdotta da una fase preparatoria, in cui si predispone il corpo ad accogliere il rimedio. La terapia è in genere articolata su periodi di tre giorni, che culminano con il "ciclo metasincritico", in cui l'approccio medico può arrivare ad essere severo. Grande importanza ha per il pensiero metodico la classificazione nosografica, anche se fondamento della setta è l'idea che tutto il corpo soffra, se ad essere affetta è una sua parte.

Aulo Cornelio Celso

di Valentina Gazzaniga

Celso, ovvero il De medicina

Aulo Cornelio Celso ha a lungo rappresentato un problema per la storiografia; le fonti antiche non parlano se non saltuariamente di lui né danno informazioni sulla sua vita, mentre la prefazione al suo trattato*Sulla medicina (De medicina)*, articolato in otto libri, costituisce per noi fonte privilegiata per la conoscenza della storia delle correnti di pensiero medico dell'Antichità greca, ellenistica e romana. Il grado di conoscenza delle teorie mediche nella sua opera sopravvissuta è così alto che a lungo ha indotto la critica a discutere se Celso potesse essere medico di professione, o perlomeno essersi formato negli studi medici; essere un giurista, come ha sostenuto Max Wellmann, o semplicemente essere un notabile romano, cresciuto in ambito culturale greco, ben formato nell'idea che la cultura sia un tutto composto di più parti di uguale importanza; un enciclopedista, insomma, di grandissimo livello (S. Sconocchia), capace di riassumere in un trattato la summa della medicina antica, di renderlo accessibile ad un pubblico non ancora del tutto propenso all'accoglimento culturale del sapere scientifico greco, di rendere questo sapere comprensibile attraverso uno sforzo di integrazione e la creazione di un linguaggio "nuovo", con vocaboli appositamente creati per rendere il senso degli originali greci. L'opera celsiana è, infatti, scritta in latino, il che implica per l'autore, vissuto a cavallo tra I secolo a.C. e I d.C., la necessità di forgiare una lingua che aveva a disposizione ben pochi calchi tecnici sui quali appoggiarsi. L'opposizione di Plinio e Catone alla medicina greca, alle sue teorie e alle terapie che essa aveva importato a Roma non facilitava certo l'opera; solo Cicerone poteva fornire, almeno parzialmente, un materiale sul quale appoggiarsi nel tentativo di creare una nuova lingua medica latina. Di fatto, lo sforzo di Celso è riconosciuto da alcune autorità antiche: Columella esprime su di lui un giudizio molto positivo, ritenendolo ben formato in tutte le arti, Plinio nella*Storia Naturale*lo colloca tra le autorità culturali di riferimento, Quintiliano, che pure lo definisce*mediocri vir ingenio*(*Institutiones oratoriae*, XX 11, 24), gli riconosce affidabilità in più settori dello scibile umano. Poco per dire chi effettivamente Celso sia stato, sufficiente a chiarire la valutazione fondamentalmente positiva attribuita al suo lavoro già dalla critica antica.

Un sapere enciclopedico

L'opera di Celso faceva parte di un lavoro molto più vasto, intitolato*Artes*e dedicato alla trattazione di temi salienti di agricoltura, disciplina e arte militare, filosofia, retorica e diritto: i cinque libri dedicati all'agricoltura furono apprezzati da Columella. Dell'opera complessiva sopravvive solo la parte dedicata al sapere medico, che sembra aver avuto, come segnala Mazzini, una buona fortuna anche nella tarda Antichità e nel Medioevo, prima di essere riscoperta nel 1426 e pubblicata per laprima volta da Bartolomeo Fonzio negli anni Settanta dello stesso secolo (1474), inaugurando una ricchissima tradizione di edizioni rinascimentali. Il trattato*De medicina*, per la sua lingua elegante e il suo stile scorrevole fu ammirato dagli antichi e dai moderni: Giacomo Leopardi, in una lettera a Pietro Giordani e nello*Zibaldone*presentava l'autore come il diretto seguace di Ippocrate, "vero e forse unico modello tra gli antichi e i moderni del bello stile scientifico esatto".

Il*De medicina*è un trattato di terapeutica, organizzato in dietetica, farmacologia e

chirurgia, secondo la tripartizione alessandrina; è articolato in un proemio, che contiene la più antica storia della medicina a nostra disposizione; due libri di igiene, semeiotica e terapia; segue un libro sulle malattie interne, con particolare riguardo alle febbri, che costituiscono anche l'oggetto del terzo e del quarto libro, insieme all'epilessia, alla letargia, alle malattie cardiache, all'itterizia e alle paralisi, alle malattie polmonari e gastrointestinali, e alle patologie articolari. Il quinto libro è dedicato alla trattazione dei rimedi farmacologici, alla cura delle ferite e in genere delle lesioni del corpo; il sesto alla cura delle malattie oftalmiche e delle patologie locali; il settimo e l'ottavo libro sono veri e propri trattati di tecnica chirurgica ed ortopedica, che ci forniscono importante testimonianza sia sullo stato dello strumentario chirurgico in uso a Roma, sia sulle tecniche operatorie e di riduzione di fratture e lussazioni. Non è facile dire quale sia l'impostazione teorica che caratterizza l'opera di Celso, già nel proemio aperta ad accogliere suggestioni di scuole mediche diverse, operanti a Roma; in genere si tratta di un approccio sincretico, fortemente influenzato dalla tradizione ippocratica, ma aperto anche a suggestioni romane, per esempio nell'approccio etico alla discussione di alcune tematiche. Sua è la definizione delle qualità fisiche e morali che fanno l'ottimo chirurgo: giovane e forte, fermo di mano e coraggioso, pietoso nei confronti dell'ammalato ma in modo tale da conservare netta l'idea che il suo primo scopo è quello di ottenerne la guarigione, e pertanto apparentemente indifferente al suo dolore e alle sue preghiere.

Dioscoride e la farmacopea antica

di Valentina Gazzaniga

La farmacologia antica

La tradizione farmacologica antica ha origini discusse; già i medici greci si interrogavano sulla provenienza di erbe e sostanze medicamentose dall'Oriente, da Babilonia o dall'Egitto, terra mitica in cui crescono piante dotate di poteri taumaturgici particolari, che donne esperte, come Elena, sanno confezionare in pozioni che alleviano il dolore fisico e fanno scomparire i mali dell'anima (*nepente*). I testi della*Collezione ippocratica*raccolgono in parte tradizioni farmacologiche più antiche, pur non contemplando trattati esclusivamente dedicati alla materia farmacologica, incentrata sull'uso di semplici principi vegetali ed animali di cui ancora Galeno tiene conto nei suoi lavori sulla "materia medica". È soprattutto dall'epoca ellenistica che la medicina avvia una riflessione sistematica sull'uso di sostanze naturali a scopo terapeutico, con la compilazione di ricettari, antidotari ed erbari in cui si illustrano le virtù terapeutiche o velenose di parti del corpo di animali, piante e talvolta minerali, arrivando a definire in modo chiaro cosa sia un pharmakon. Diocle di Caristo, Prassagora di Kos, Teofrasto, Nicandro di Colofone, Crateuas, Mantia, Apollonio, tra gli altri, inaugurano una tradizione di letteratura specialistica farmacologica. Essa troverà, nel I secolo, in Scribonio Largo, medico al seguito dell'imperatore Claudio e autore di*Compositiones*(in cui si rinviene una farmacopea raffinata e molto avanzata anche di origine chimica), e in Dioscoride di Anazarbo i suoi più notevoli rappresentanti; questa tradizione sarà destinata a creare un patrimonio farmacologico occidentale in crescita e in perfezionamento continuo almeno sino alla fine dell'Impero romano. Mazzini attribuisce, a ragione, questo grande interesse nei confronti della materia medica ai cambiamenti socio-economici che impongono alla classe medica di confrontarsi con problemi sanitari nuovi, derivati dall'urbanizzazione crescente, dal susseguirsi di crisi epidemiche e di guerre sempre più devastanti.

Dioscoride di Anazarbo

Di Dioscoride possediamo molte notizie, fornite o in gran parte da lui stesso, in parte minore da Galeno, Oribasio, Ezio di Amida, Paolo di Egina e Alessandro di Tralles; nato ad Anazarbo, nella Cilicia romana, è probabilmente medico sotto Claudio e Nerone, dopo studi di farmacologia e botanica condotti ad Alessandria e a Tarso, città in cui esisteva una forte tradizione di interesse alle piante, come egli stesso racconta nella prefazione al suo trattato*De materia medica*, in cinque libri, scritto intorno alla metà degli anni Sessanta del I secolo. Il nome Pedanio potrebbe essere un omaggio ad un patrono importante, forse un governatore della provincia d'Asia intorno al 50; uno dei suoi maestri sembra essere stato Ario di Tarso, autore di opere sulle droghe cui Dioscoride dedica il suo lavoro con parole grate. L'ambiente culturale in cui simuove favorisce la sua vocazione di studioso della natura, e i vivaci scambi commerciali che caratterizzano quella parte del Mediterraneo, all'incrocio delle strade che conducono alla Siria e alla Cappadocia, consentono l'ingresso nella sua farmacopea di sostanze "nuove", mai sperimentate prima nel loro potere terapeutico. L'opera di Dioscoride è la più importante e la più completa produzione sulla farmacologia antica in nostro possesso; databile tra il 60 ed il 78, cataloga circa mille principi ed è fondata su un sistema di classificazione innovatore, basato, più che sulla descrizione morfologica – come nella tradizione che l'aveva preceduto –, su un sistema di

valutazione delle somiglianze formali tra le piante e dell'affinità di azione dei vegetali, animali ed, in piccola parte, minerali, nonché sulla valutazione dei loro effetti sul corpo. Questo comporta anche la presentazione dei rimedi in base ad un ordine logico, non alfabetico. Dioscoride dichiara che tutto ciò di cui parla è stato oggetto della sua personale ricerca e sperimentazione, durante viaggi di lavoro; la sua critica va alle opere degli asclepiadei e di Nigrus, che si sono basati solo sull'esperienza di altri. Il testo doveva prevedere illustrazioni che integrassero la parte scritta, come fa supporre anche un confronto con le splendide miniature dell'edizione celebre commissionata da Anicia Giuliana, figlia dell'imperatore Olibrio, nel 512. Galeno, pur distruggendo la classificazione dioscoridea nella sua creazione di una teoria farmacologica in grado di fornire spiegazioni sulle modalità di azione dei farmaci, dice chiaramente che "[…] il suo lavoro sembra essere il migliore tra quelli di materia medica" (*De simplici medicina*,VI,11).

Rufo di Efeso e Sorano di Efeso

di Valentina Gazzaniga

Rufo di Efeso

Rufo e Sorano sono conterranei e coevi; nascono ad Efeso, esercitano Rufo sotto il regno dell'imperatore Traiano, Sorano sotto Traiano ed Adriano; il primo nella città natale e forse a Roma e in Egitto, il secondo a Roma. Entrambi completano gli studi medici intrapresi ad Efeso nella città di Alessandria.

Le notizie su Rufo provengono parzialmente dalle sue opere sopravvissute, in gran parte da opere di autori bizantini, dal lessico*Suda*, e da autori arabi che, traducendolo e utilizzandolo in modo estensivo, hanno tramandato liste ricche delle sue opere; la tradizione diretta e indiretta ci ha conservato parte del suo lavoro, a differenza di quanto accade per Sorano, esclusivamente dedicato alla medicina. Rimangono, in greco o in latino, i suoi trattati sulle malattie dei reni e della vescica, sulla satiriasi e gonorrea, le*Quaestiones medicinales*, un trattato sulla denominazione delle parti del corpo, un libro sulla gotta; in arabo le*Storie cliniche*e un trattato sull'itterizia. Sappiamo inoltre che ha dedicato lavori, parzialmente o totalmente andati perduti, alla malinconia, la malattia da eccesso di bile nera, su cui la tradizione antica si era a lungo soffermata, includendo nelle sue manifestazioni la letargia, la depressione e le malattie da amore non corrisposto; opere sulla rabbia, sul trattamento delle malattie per via evacuativa o farmacologica (un'opera sul clistere, una sul vomito, una sui farmaci utili nella cura delle ferite), sul regime delle giovani vergini.

I suoi libri sulle malattie dei reni e della vescica dimostrano una buona conoscenza anatomica delle parti del corpo, che egli racconta acquisita, secondo gli standard alessandrini, attraverso la pratica dissettoria sulle scimmie e sugli animali; l'opera relativa all'"indurimento del rene" rappresenta la prima descrizione clinica attenta e fedele delle alterazioni sclerotiche terminali dell'organo. La tradizione medica lo definisce dogmatico, ma la sua posizione è sfumata, come dimostrano alcune suggestioni pneumatiche presenti nell'opera sulla malinconia. L'analisi dei suoi scritti sopravvissuti dimostra una sostanziale fedeltà al modello concettuale ippocratico, integrata però da una tendenza eclettica, appoggiata su una profonda conoscenza di autori più recenti e della tradizione anatomica e farmacologica, rappresentata dalle opere di Erofilo, Prassagora e Dioscoride, che Rufo cita espressamente tra le sue fonti. È anche un buon conoscitore della tradizione filosofica antica, che utilizza nella proposizione di un modello di rapporto medico-paziente attento alla dimensione psicologica in cui il dialogo e il confronto con l'esperienza dell'ammalato acquistano importanza per la costruzione di una attendibile storia di malattia.

Sorano e le Malattie delle donne

Le notizie su Sorano sono più ricche, malgrado la sua personale reticenza a rivelare informazioni, se non sulla sua opera; il suo nomecompare in un'ampia parte della letteratura medica, da Galeno a Ezio di Amida a Paolo di Egina, e notizie estensive sulla sua vita sono fornite dal lessico bizantino*Suda*(e poi da autori cristiani, da Tertulliano ad Agostino). A differenza di Rufo, ha certamente scritto anche opere non mediche, un libro sull'anima, biografie di medici illustri, tra i quali probabilmente Ippocrate, trattati di

filosofia ed etimologia; di molte opere mediche fa menzione direttamente, citando, tra le altre, un trattato sulle “comunità” (concetto caratterizzante la scuola metodica, di cui Sorano è esponente), libri sul seme e sulla generazione, sull’igiene, trattati sulle febbri e opere di farmacologia, tre libri sulle malattie acute e cinque sulle croniche, perduti e conservati nell’adattamento di Celio Aureliano.

L’unica opera giunta in greco è un trattato in quattro libri sulle*Malattie delle donne*(*Gynaekia*), scoperto nel 1830 in un manoscritto del XV secolo, a Parigi. Il trattato è un’opera destinata a consegnare alla levatrice “colta” tutte le nozioni di ostetricia e di ginecologia necessarie per la realizzazione di un parto felice e di una buona qualità della vita del neonato; il primo libro contiene le indicazioni necessarie alla formazione della buona ostetrica, che deve possedere una formazione culturale che le consenta di leggere e scrivere e poter apprendere nozioni basilari d’anatomia femminile – nonché nozioni generali di igiene; il secondo, notizie sul parto fisiologico e sulle sue possibili complicazioni, e istruzioni per l’accudimento del neonato; il terzo, negando teoricamente l’esistenza di una patologia tipicamente femminile, esamina una serie di alterazioni ginecologiche, di cui il quarto libro fornisce il trattamento farmacologico e chirurgico. L’importanza del testo di Sorano, che è la fonte principale a nostra disposizione per la discussione dello stato delle conoscenze ginecologiche in età imperiale, è nella sua impostazione innovativa, modellata sui principi del metodismo, ma mai condizionata totalmente da questi (per esempio, uso dell’anatomia, cui il metodismo nega valore): grande attenzione alle necessità fisiche e psicologiche della partoriente, che deve essere affidata a donne di spirito acuto, buona memoria, grande esperienza tecnica e passione che le renda resistenti allo sforzo fisico; in grado di guidare il parto, sorvegliare l’espulsione della placenta, non causare danni per violenza eccessiva nella trazione del cordone ombelicale, ma anche di rassicurare le donne con parole pacate e serietà, forza e dolcezza. Alla*maia*così formata sarà assegnata la cura del neonato, ma anche la risoluzione di momenti di rischio, come avviene nei parti distocici, in cui il bambino non deve essere estratto con forza, ma respinto indietro e corretto nella posizione, prima dell’espulsione. Le indicazioni terapeutiche di Sorano rispondono pienamente all’approccio graduale e progressivo tipico del metodismo.

Galeno

di Valentina Gazzaniga

La rifondazione della medicina ippocratica

Galeno, nato a Pergamo nel 129, è l'autore medico più prolifico e culturalmente più completo dell'Antichità. La sua opera ricchissima rappresenta, insieme a quella di Ippocrate, la vera fonte autoritativa che consegna il sapere medico di matrice greca alla tradizione medievale occidentale. La formazione di Galeno rappresenta un*unicum*per il suo livello elevatissimo; figlio di un architetto famoso, Nicone, attivo nella risistemazione del tempio di Asclepio a Pergamo, Galeno può approfittare dei migliori maestri della sua epoca, Satiro a Pergamo, Pelope a Smirne, Numisiano a Corinto, di viaggi di formazione che lo portano sino in Egitto, nel 152 ca., e che gli consentono non solo l'approfondimento di temi medici e della sua cultura anatomica, ma anche l'apertura verso la filosofia platonica ed aristotelica, lo stoicismo e l'epicureismo. Tornato a Pergamo, vi esercita per un certo periodo come medico dei gladiatori, incrementando le osservazioni anatomiche, delle quali ad Alessandria aveva appieno compreso il valore metodologico, arrivando a richiedere in dono al figlio di Numisiano i libri anatomici del padre, senza ottenerli. Del periodo di formazione di Galeno rimane attestazione in lavori giovanili, un trattato sulla dissezione dell'utero ed uno sul movimento del torace e dei polmoni. Nel 162, un primo viaggio lo porta a Roma, dove la cura del filosofo Eudemo gli guadagna la fama di saper prevedere con esattezza l'andamento delle febbri, pronosticandone l'esito; inserito in un circolo culturale di alto livello (tra le sue frequentazioni, il console Boeto, per cui scrive opere anatomiche, tra le quali i primi*Procedimenti*, in due libri; libri sulla dissezione e vivisezione; commenti ad opere ippocratiche, nelle quali "ricostruisce" Ippocrate, adattandolo a personali istanze e convinzioni; il primo libro*Sull'uso delle parti*e un trattato sulle cause della respirazione, perduto), è occupato in dimostrazioni vivisettorie pubbliche di grande impatto spettacolare, come quelle che prevedono la resezione dei nervi ricorrenti del maiale, il cui grido di dolore improvvisamente si interrompe. Si allontana da Roma una prima volta nel 166, adducendo come scusa l'invidia dei colleghi, forse per sfuggire a un'epidemia di vaiolo. Non abbiamo notizie della sua attività in quegli anni, che forse include viaggi di conoscenza farmacologica a Cipro e in Licia. A Roma fa ritorno, per rimanervi, nel 169, come medico di Marco Aurelio, favorito dall'eccezionale guarigione operata sul piccolo Commodo che gli apre le strade dell'altissima società romana; curare le persone importanti, come diceva Plinio (*Naturalis Historia*XXIX, 5,7-11) porta denaro ma, soprattutto, potere politico. Gli basta invocare un divieto del dio Asclepio per evitare di seguire l'imperatore in una spedizione militare. La sua posizione economica e sociale elevata gli consente di curare gratuitamente pazienti di ogni ceto sociale, di istruire allievi e, soprattutto, di proseguire con intensità i suoi studi di anatomia, facendo arrivare direttamente dall'Africa le piccole scimmie sulle quali studiare le strutture del corpo e le sue funzioni, trasportando analogicamente i risultati delle sue osservazioni nella creazione di un'anatomia, sulla quale la medicina occidentale si fermerà, almeno sino alla pubblicazione, nel 1543, del*De humani corporis fabrica*di Vesalio. Al secondo soggiorno romano si devono opere anatomiche importanti, come i libri sui*Procedimenti anatomici*, scritti a partire dal 177 e ricomposti integralmente, dal XII al XV, dopo che il devastante incendio al tempio della Pace, dove erano custoditi, li aveva distrutti. Non abbiamo una data esatta della sua morte, ma possiamo utilizzare come terminus post quem alcune

notazioni del libro*Sulla teriaca*indirizzato a Pisone, che fanno pensare ad una data posteriore al 204 o, forse, al 207. Sia il lessico*Suda*che le fonti bizantine, pur non concordando sulle date, parlano di una vita molto lunga e di un'attività protratta.

Lo studio anatomico

La medicina galenica si fonda essenzialmente sulla conoscenza anatomica, prodromica alla comprensione del funzionamento del corpo e alla corretta somministrazione della terapia: nell'impossibilità di sezionare il cadavere, il medico deve ricorrere allo studio di preparazioni scheletriche, all'anatomia "di superficie", alla dissezione di scimmie ed altri animali, la cui struttura richiami quella dell'uomo. Lo studio anatomico, pur condotto in massima parte su animali la cui struttura richiama quella del corpo umano, è di livello altissimo; l'osteologia è quasi perfetta e la descrizione del sistema nervoso molto accurata. Gli inevitabili errori, che in parte dipendono dal metodo analogico stesso (l'idea dell'esistenza di una*rete mirabile*, un intricato sistema di vasi alla base del cervello, che esiste nelle capre, ma è del tutto assente nell'uomo, costituisce uno degli esempi degli errori indotti dalla riflessione sugli animali) e in parte dalla necessità galenica di colmare intellettualmente vuoti di osservazione, hanno costituito un vero blocco epistemologico per l'anatomia fino al Rinascimento. Il corpo così osservato risulta composto di parti, ognuna delle quali dotata, dalla natura e dal suo supremo artefice, il Demiurgo, di una funzionalità specifica: il teleologismo aristotelico è uno dei motivi ispiratori del concetto di corpo galenico, unitamente all'idea di una tripartizione dei sistemi che lo compongono, che è di matrice platonica. Il corpo è organizzato intorno a tre organi, ognuno dei quali presiede a un sistema: il cervello, sede del pneuma psichico, responsabile con il sistema nervoso della sensazione, della coscienza e del moto volontario; il cuore, sede del pneuma vitale, veicolato dalle arterie insieme al sangue; il fegato, in cui abita il pneuma vegetativo, origine del sangue, veicolato dalle vene a garantire nutrimento alle parti del corpo. La salute consiste nel corretto svolgersi della funzionalità delle parti, che dipende dalla loro integrità e dalla loro conformità allo stato naturale.

Esperienza e ragionamento

La medicina si fonda sul doppio binario dell'esperienza (*empeiría*) e del ragionamento (*lógos*), entrambi indispensabili per la clinica: la grandissima attitudine osservativa di Galeno al letto dei pazienti gli consente di evidenziare gli inganni dei malati e di comprenderne le disposizioni psicologiche. Il*lógos*gli permette l'individuazione delle cause di malattia, che si dividono in procatartiche, le esterne al corpo; precedenti, le predisposizioni del corpo; immediate, le alterazioni anatomiche che precludono l'espletamento della funzione. La corretta individuazione di causalità consente al medico la formulazione della prognosi, che gli garantisce infallibilità ed autorevolezza presso l'ammalato; Galeno è, a buon diritto, ritenuto il padre di una tradizione medica paternalistica che caratterizza la storia della medicina occidentale almeno fino alla prima metà del XX secolo. Anche la sua opera farmacologica riveste grande importanza: i farmaci posseggono*dynameis*interne, capacità di alterare lo stato del corpo in virtù delle qualità che posseggono. Alle quattro qualità fondamentali (quelle del trattato ippocratico*Sulla natura dell'uomo*), Galeno aggiunge anche un criterio "materico", quello della "tenuità" o "spessore" delle sostanze, che le rendono più o meno viabili nel corpo. Alle qualità primarie Galeno accosta una nuova classificazione, fondata sulla valutazione del grado di intensità del farmaco; una dy´namis riscaldante lo può essere al grado debole, forte o fortissimo, ed ognuna di queste classificazioni ne prevede una ulteriore in piccolo,

moderato e forte. Ne deriva un complesso sistema farmacologico, in cui la sperimentazione ha parte fondamentale, trattandosi di valutare l'interazione di proprietà naturali con una serie di variabili, tra cui lo stato del corpo, la stagione, il genere e l'età dei pazienti: non esiste la cura per tutti, solo il trattamento applicabile al singolo malato (Galeno è un feroce antagonista del metodismo e della teoria delle "comunità").

Una serie complessa di fattori rendono la fortuna di Galeno stabile e duratura: la sua posizione nei confronti del pensiero cristiano, ritenuto ingenuo filosoficamente, ma di alto livello etico; la sua idea teleologica di una natura perfetta che risponde all'ordine predisposto da un dio architetto, cui rispondono anche le leggi del corpo; l'avanzato livello e la vastità della sua riflessione anatomica, sulla quale la medicina si può appoggiare a lungo, senza il rischio di sollevare complicate reazioni teologiche; l'apertura filosofica della sua riflessione medica, e, non da ultimo, una straordinaria capacità polemica e di autopromozione, grazie alla quale distrugge i concorrenti e si dipinge come il vero interprete e l'allievo ideale di Ippocrate, l'ottimo medico che coniuga arte della guarigione e filosofia, il grandissimo clinico, in grado di risolvere pressoché ogni problema patologico. Quanto questo corrisponda alla realtà storica, non sappiamo (Marco Aurelio, per esempio, curiosamente su di lui tace); quanto sia efficace, è testimoniato dall'uso privilegiato che il mondo bizantino ed arabo fecero del suo lavoro, consegnandolo in ottime condizioni alla riflessione medica occidentale posteriore.

Bibliografia

La tradizione romana

La medicina greca a Roma
André J.-M., *La médecine à Rome*, Paris, Tallandier, 2006.
Gourevitch D., *La medicina nel mondo romano*, in Grmek M., *Storia del pensiero medico occidentale*, Roma-Bari, Laterza, 1993.
Scarborough J., *Roman medicine to Galen*, ANRW II 37.1, Berlin, De Gruyter, 1993.
Mazzini I., *La medicina dei Greci e dei Romani, I-II*, Roma, Jouvence, 1997.
Nutton V., *Ancient medicine*, New York, Routledge, 2004.

Le scuole mediche romane: asclepiadi e metodici
Gourevitch D., *La pratique méthodique: définition de maladie, indication et traitement*, in Mudry P., Pigeaud J. (a cura di), Les écoles medicale à Rome, Genève-Nantes, Libraire Droz, 1991.
Tecusan M., *The fragments of the Methodists. Methodism outside Soranus*, Leiden, Brill, 2004.
Vallance T.J., *The lost theory of Asclepiades of Bithynia*, Oxford, Clarendon Press, 1990.

Aulo Cornelio Celso
Mazzini I., *Caratteri della lingua del 'De Medicina' di A. Cornelio Celso*, "Rivista di cultura classica e medievale", 1992; 34, 1: 17-46.
Mazzini I., *Aulo Cornelio Celso, La chirurgia (libri VII e VIII del De medicina)*, Pisa, Istituti Editoriali e Poligrafici Internazionali, 1999.
Mudry PH, *Problèmes autour de la "médecine" de Celse, in Médecins et médecine dans l'antiquité*, Saint-Étienne, Université de Saint-Étienne, 1982.
Mudry PH., *L'orientation doctrinale du 'De medicina' de Celse*, ANRW II 37.2.

Dioscoride e la farmacopea antica
Riddle J.M., *Dioscorides on pharmacy and medicine*, Austin, University of Texas Press, 1985.
Riddle J.M., *Quid pro quo: studies in the history of drugs*, (Variorum collected studies series, 367), Brookfield, VT and Aldershot, 1992.
Scarborough J., Nutton V., *The preface of Dioscorides' Materia Medica: introduction, translation, and commentary. Transactions and studies of the College of Physicians of Philadelphia*, 1982.

Rufo di Efeso e Sorano di Efeso
Edelstein L., Nutton V., *Sub voce Ruphus of Ephesus*, The Oxford Classical Dictionary, Oxford University Press, 2003.
Gourevitch D., *Situation de Soranos dans la médecine antique*, in Burguière P., Gourevitch D., Malinas Y. (a cura di), *Soranos d'Ephèse, Maladies des femmes*, Paris, Les Belles Leytres I, 1988.
Hanson A.E., Green M., *Soranus of Ephesus: Methodicorum Princeps*, ANRW II 37. 2., Berlin, De Gruyter, 1994.
Mazzini I., *La medicina dei Greci e dei Romani*, Roma, Jouvence, 1997.
Sideras A., *Rufus von Ephesos und sein Werk im Rahmen der Antiken Medizin*, ANRW II 37. 2. Berlin, De Gruyter, 1994.

Galeno
Garofalo I., *Galeno, Procedimenti anatomici*, Milano, Rizzoli, 1991.

Gill C., Whitmarsh T., Wilkins J. (a cura di), *Galen and the world of knowledge*, Cambridge University Press, 2009.
Nutton V., *Ancient medicine*, London-New York, Routledge, 2004.

Tra Oriente e Occidente: la medicina del Medioevo

Il cristianesimo e la medicina

di Maria Conforti e Valentina Gazzaniga

Il corpo e la malattia

Come ha scritto Arnaldo Momigliano, un uomo del Medioevo sarebbe stato molto sorpreso di sapere della rottura storica rappresentata dalla caduta dell'Impero romano, perché per lui l'impero non era mai finito. Allo stesso modo, le cognizioni mediche del primo Medioevo, pur attraversate dal cambiamento dovuto all'avvento della spiritualità cristiana, non si differenziano troppo da quelle tardo-antiche. Figure di riferimento e corpus testuali come quelli di Ippocrate e Galeno non hanno mai perso di importanza, e sono letti e utilizzati dagli ultimi intellettuali pagani come dai Padri della Chiesa e dai loro seguaci. La presenza degli spiriti, assimilabili all'anima, e l'aristotelismo della filosofia e della biologia galenica, evidenti nel carattere teleologico, finalistico, del suo sistema, ne rendono particolarmente bene accetta la medicina per le culture successive – cristiana e araba – fortemente strutturate in senso religioso. Ma la persistenza della cultura antica non è evidente solo sul piano teorico: anche la pratica medica continua per secoli a modellarsi sulla tradizione antica. La riutilizzazione di luoghi e pratiche di cura antichi è estensiva, come dimostrano la continuità nelle consuetudini terapeutiche o il caso dei santuari dedicati alla guarigione, che non mostrano segni di discontinuità o di abbandono nel passaggio dall'Antichità al Medioevo: uno dei casi più celebri è quello dell'isola Tiberina a Roma.

L'avvento del cristianesimo e la sua lenta ma sicura diffusione nel territorio dell'impero, così come il suo "meticciato" con le tradizioni culturali e religiose preesistenti (latina, greca, ebraica, siriaca), hanno però segnato un mutamento importante, che ha ricollocato le acquisizioni della medicina classica nel quadro di un'antropologia e di una spiritualità profondamente diverse da quelle della Grecia di Ippocrate o della Roma di Galeno. Alcune dottrine cristiane si dimostrano difficilmente compatibili con le acquisizioni della medicina e della fisiologia antiche. Tra queste, la più critica è stata probabilmente quella della resurrezione dei morti "nella carne". Difficoltà connesse alla spiegazione del meccanismo della digestione dei cibi (in che forma sarebbero risorti i corpi di coloro che erano divenuti pasto di animali, a loro volta utilizzati come cibo?) sono state proposte, e non sempre risolte, sul piano teorico e dottrinario. Per quanto riguarda la concreta percezione del corpo, delle sue funzioni e del suo valore, il cambiamento più dirompente è stato invece l'affermarsi dell'ascetismo e dell'astinenza sessuale, pratiche che nel mondo classico erano rimaste minoritarie ed "eccentriche", estranee alla compagine della vita civile. La consolidata fiducia delle élites della tarda Antichità nel mantenimento di un regime di vita equilibrato, nel quale l'attività sessuale e la riproduzione erano parte essenziale, si è così scontrata con un'antropologia spiritualista per la quale lo spirito può e deve regolare la carne, controllandone o eliminandone le esigenze.

L'ascetismo tende inoltre a ignorare, se non a rovesciare del tutto, uno dei pilastri dell'antropologia antica, quello della radicale differenza tra corpo maschile e corpo femminile. L'eccellenza del maschio, dovuta alla prevalenza di calore e di fuoco, e la subordinazione della femmina, caratterizzata dalla prevalenza di freddo e umido, era radicata nella medicina umorale. La sua trasformazione implica una smentita del modello antico, o almeno una rilettura dei rapporti fra i generi, alla luce della nuova eccellenza

acquisita dal modello della Madre del Cristo. L'esempio proposto dal monachesimo maschile orientale, poi stabilizzatosi e diffusosi con l'adozione generalizzata del celibato come contrassegno specifico dello stato ecclesiastico, propone a sua volta un singolare "depotenziamento" del maschio, che educandosi alla privazione dal cibo e dai contatti sessuali si priva volontariamente di quelle che per la medicina antica erano le fonti del calore corporeo. Peraltro, la morale cristiana "in costruzione" fa largo uso di considerazioni mediche, ad esempio nel raccomandare il matrimonio come "rimedio" per l'ineliminabile desiderio sessuale, o nel controllare e raffinare le pratiche di digiuno e ascesi, o nel definire i confini e i meccanismi di controllo del profetismo.

A un livello socialmente più ampio, è la malattia stessa a cambiare di statuto. Per il medico antico si trattava di uno stato contro natura che il medico doveva combattere, insieme al malato, con le armi a propria disposizione. Nel cristianesimo la malattia, riportata alla fragilità dovuta al peccato originale, diventa piuttosto occasione di "prova" per il singolo e finisce, in casi estremi, per essere assimilata al martirio. I dibattiti sulla liceità dell'uso dei farmaci, passibili di analogie con oggetti "magici" quali amuleti o talismani, inducono talvolta i cristiani dei primi secoli a rifiutarne o limitarne fortemente l'uso. Non ci sono dati sulla diffusione del cristianesimo presso i medici o i curanti in genere, ma, come è stato detto, questa deve essere stata limitata e condizionata dalla loro appartenenza all'élite pagana colta, abituata a guardare con equilibrato scetticismo al proliferare di sette e credenze. È caratteristico da questo punto di vista un passo di Galeno – la cui autenticità peraltro è incerta – dove si parla dei cristiani come di coloro che disprezzano la morte e coltivano l'astinenza sessuale. Anche la diffusa credenza nei miracoli, molti dei quali consistono in guarigioni, porta a un'alterazione del rapporto tradizionale del paziente con il medico e con la cura. Nonostante ci siano evidenze che dimostrino come il ricorso ai professionisti della cura non sia mai venuto meno, la maggiore importanza della salute "dell'anima" rispetto alla salute "del corpo" è continuamente ribadita. Tuttavia, almeno in area orientale, prevale rapidamente, sugli aspetti di rifiuto della cura, un atteggiamento estremamente positivo nei confronti dell'attività pubblica di assistenza e di*caritas*, che conduce nel corso di alcuni secoli all'assimilazione del medico alla figura del Cristo*Sotèr*, il salvatore. Anche in area islamica la convivenza fra sapere medico e una società fortemente orientata in senso religioso non presenta particolari problemi, se non nel caso di gruppi marginali.

Caritas e assistenza

La novità dottrinale che contribuisce potentemente alla diffusione del cristianesimo è l'elaborazione e l'applicazione pratica della dottrina della*caritas*, intesa come assistenza da prestare ai membri più deboli della comunità, e dunque anche ai malati. La stessa creazione e articolazione della figura del "povero", assente dal mondo ideale delle città antiche, dimostra come una nuova sensibilità si sia diffusa molto rapidamente, favorita anche dalle turbolenze politiche, civili ed economiche del periodo. La concretizzazione di queste novità dottrinali produce un'istituzione che presenta caratteristiche singolari e del tutto innovative rispetto all'Antichità: l'ospedale. Nell'Impero Romano d'Oriente, rimasto più ricco e pacifico dell'Occidente, l'ospedale si sviluppa a partire dal VI secolo e per iniziativa di diverse figure di religiosi, ricevendo il riconoscimento formale dell'imperatore Giustiniano. Non semplici ospizi per poveri e viandanti, come in Occidente, gli ospedali bizantini sono storicamente preceduti nelle città da una serie di istituzioni caritatevoli, ma la loro esistenza è sicuramente attestata a partire dal VII secolo; vi sono evidenze di istituzioni simili, nello stesso periodo, anche presso le sinagoghe e le comunitàebraiche, a

testimonianza della fortuna del modello.

Dotati di reparti almeno parzialmente specializzati – ad esempio in oftalmologia, o per categorie specifiche di pazienti, come le donne – e di personale anch'esso specializzato (medici ma anche infermieri, assistenti e amministratori), gli ospedali offrono assistenza diagnostica e terapeutica, anche con degenze prolungate, a pazienti di classi sociali diverse. La presenza in molti centri urbani di corporazioni di infermieri (*hypourgoi*) testimonia come gli ospedali abbiano contribuito alla professionalizzazione dei praticanti la medicina a diversi livelli. Il medico e il curante antico, infatti, operavano presso il paziente, o possedevano in alcuni casi una bottega. Ma l'assistenza a diversi pazienti riuniti, e l'individuazione di una classe di pazienti poveri o comunque bisognosi e degni di pubblica assistenza, è una novità significativa che ha avuto riflessi importanti anche sul piano della professionalizzazione del medico, che trova in ospedale la possibilità di un impiego stabile e un'occasione di promozione sociale. Tra i testi di età bizantina che attendono ancora un'edizione si trovano diverse raccolte di casi osservati in ospedale, con commenti. Più controversa invece è la questione dell'utilizzazione dell'ospedale a fini didattici: attestata con certezza per il periodo tardo (XIII-XV secolo), è dubbio che le strutture ospedaliere e la loro complessa organizzazione siano state utilizzate per l'educazione del medico in un'età precoce, come suggerito da alcuni storici (T.S. Miller). Sull'evoluzione dell'ospedale bizantino, nonché sull'elaborazione della categoria del "povero", è in corso una vivace discussione storiografica: si è tra l'altro sottolineato come l'istituzione ospedaliera abbia sicuramente occupato un luogo importante nelle città, sia sul piano simbolico che su quello reale, ma sia stata meno presente nelle aree rurali e comunque fuori dai centri urbani maggiori.

In Occidente: la medicina monastica

Del tutto diversa la situazione in Occidente, dove nel corso del I millennio, dopo la caduta dell'Impero, resta una modesta tradizione di insegnamento e di circolazione di testi, ricordata anche da intellettuali come Cassiodoro, e si può appena parlare di una scuola di Ravenna, nel VI secolo, che segue l'esempio della scuola di Alessandria. Le attività di assistenza ai malati, ed entro certi limiti di trasmissione dei testi medici, e di un impegno non trascurabile nel campo della farmacologia pratica, della botanica e della materia medica, praticate nelle abbazie degli ordini regolari da una "medicina monastica" legata alle vicende del monachesimo e alla nascita degli ordini regolari, tiene in vita un ricordo della cultura antica la cui importanza impallidisce al confronto con la ricchezza di traduzioni e di elaborazioni che avvengono negli stessi secoli in area bizantina, persiana e islamica.

Per tutto il periodo dell'alto Medioevo ciò che resta della cultura classica e delle pratiche di vita comunitaria è custodito nelle abbazie e nei centri degli ordini monastici (Benedettini, Cluniacensi, Cistercensi). L'ideale della*caritas*ha assunto grande importanza anche in Occidente, dove l'indistinzione del concetto di*infirmus*(malato), ampliato fino a comprendere tutti i fragili e i deboli, e dunque potenzialmente tutti i peccatori, non ha condotto a strutture organizzate di assistenza, ma a una riflessione teorica e agiografica che accentua la preminenza della cura da fornire all'anima rispetto a quella da fornire al corpo. A partire dal XII secolo anche la dottrina dell'*infirmitas*(malattia) si articola, distinguendosi dalla*paupertas*(povertà), risentendo del clima mutato di maggiore agio socio-economico e di nuova attenzione prestata al benessere fisico.

Ciò nonostante, molte regole degli ordini monastici mostrano, accanto alla polemica

contro la medicina profana, un interesse per la cura e il benessere fisico dei membri della comunità monastica; e proprio nei monasteri si concentra l'attività di trasmissione dei testi medici e farmacologici e la pratica ad essi connessa. I testi medici dei secoli fra il VII e il X sono in gran parte compilazioni a carattere pratico, come ricettari o collezioni di prescrizioni terapeutiche, senza un quadro generale o una sistematizzazione teorica che li spieghi o li inquadri.

Sono ancora quasi sempre i monaci o la Chiesa coloro che gestiscono i pochi luoghi e momenti nei quali si fornisce un'assistenza medica collettiva, quali le infermerie monastiche e le chiese con annessi*hospitalia*(ospizi: il termine si afferma a partire dal IX secolo) e bagni. Si fondano così anche in Occidente nuove istituzioni, che pur non essendo ancora destinate unicamente a una funzione terapeutica la comprendono fra le altre attività. Un esempio significativo è l'infermeria dell'abbazia benedettina di San Gallo, costruita tra l'820 e l'830, con uno spazio riservato ai medici e locali per la farmacia, per i bagni (che sono un diffuso e importante elemento terapeutico, prima e più che una pratica igienica) e per il salasso. In questo ambiente e in altri simili si scrivono manuali di terapeutica, farmacologia, botanica, e si copiano testi antichi relativi a questi argomenti. A partire dall'XI secolo in ambiente monastico emerge la distinzione tra curanti che svolgono diverse funzioni: flebotomi, infermieri, medici. All'ambiente monastico appartengono figure di intellettuali che sono anche curanti, come Ildegarda di Bingen, una delle più singolari e affascinanti figure di donna di questo periodo. Badessa dell'abbazia benedettina di Rupertsberg in Renania, Ildegarda conosce la musica e la teologia, ed è autrice di testi medici e di opere mistiche.

Da Occidente a Oriente: la medicina bizantina e araba

di Maria Conforti e Valentina Gazzaniga

Riassumere, compilare: i testi medici bizantini

La medicina tardoantica e bizantina, come per altri versi quella araba, è stata oggetto di molteplici pregiudizi. L'epoca successiva alla sistemazione galenica è stata considerata ripetitiva, unicamente intenta a epitomizzare e riassumere i testi del medico di Pergamo, anche se si sono riconosciuti i risultati originali ottenuti in campi specifici, quali la botanica, l'oftalmologia – poi trasmessa agli Arabi – o la medicina veterinaria. La presenza di generi testuali, di livelli linguistici e di contenuti diversi, testimonia invece della varietà della pratica e delle differenze tra i curanti, che vanno dai prestigiosi medici ospedalieri di Costantinopoli ai medici itineranti ereditati dall'Antichità, a più umili figure di curanti. L'attività di sistemazione dei testi, e l'organizzazione per materie del sapere medico antico, che è probabilmente l'aspetto più significativo della cultura medica bizantina, e che è dovuta alla continuità dell'insegnamento medico-scientifico della scuola di Alessandria d'Egitto, non è stata un'inerte attività di copia e trasmissione, ma ha implicato un faticoso lavoro di selezione e riscrittura dell'informazione in campi diversi. È nato in questo periodo uno dei generi più duraturi della medicina medievale, il commentario: non una parafrasi, ma una lettura critica e comparativa, che ha in molti casi consentito la trasmissione di testi che sarebbero altrimenti andati perduti. La stessa divisione fra teoria e pratica medica, assente in Galeno e nella medicina antica, ha avuto origine ad Alessandria intorno al IV secolo.

Fra il IV e il VII secolo spiccano alcune figure di medici le cui opere sono rimaste nella tradizione occidentale e che, pur non esaurendo la ricchezza di cui si è detto, illustrano alcune caratteristiche essenziali della cultura medica bizantina. Oribasio di Pergamo, conterraneo di Galeno di cui rielabora il sapere medico, è uno degli ultimi esempi di grande intellettuale pagano; è amico e medico personale dell'imperatore Giuliano l'Apostata, che tenta la restaurazione della religiosità precristiana. L'opera principale di Oribasio è la raccolta*Collectiones Medicae*, che integra le opere galeniche con quelle di altri medici antichi nella forma di un compendio in 70 libri e risponde all'esigenza di fornire ai medici un insieme di testi di consultazione per la pratica.

Alessandro di Tralles, nato in Turchia sotto l'impero di Giustiniano, fa parte di una famiglia dell'aristocrazia intellettuale bizantina; è autore di diverse opere, tra le quali i*Therapeutica*, che seguono l'esposizione tradizionale dei trattati di patologia e terapeutica*a capite ad calcem*(dalla testa ai piedi), elencando in quest'ordine patologie e rimedi. Anche qui l'intenzione dell'autore è soprattutto quella di offrire un manuale d'uso, nel quale le considerazioni tratte dal repertorio della medicina antica convivono con pratiche di tipo nuovo, come la magia, che era stata fortemente criticata nella medicina decisamente razionalistica della tradizione ippocratico-galenica, ma che aveva un suo luogo nella mentalità tardoantica. Paolo di Egina è uno dei protagonisti dell'ultimo periodo della scuola di Alessandria, subito prima della conquista araba; il suo compendio (Epitome) ha un contenuto pratico e chirurgico. La descrizione dettagliata delle operazioni, alcune delle quali – paracentesi addominali, litotomia – di difficile praticabilità, ne fa un autore essenziale nella trasmissione della cultura chirurgica greca alla medicina araba.

Tradurre per innovare: la medicina araba

La medicina "araba" (o islamica) non è precisamente riferibile a specifiche etnie o convinzioni religiose, ma è propria dei territori, delle popolazioni e delle culture che hanno fatto parte della sfera dell'Islam. Non è possibile, quindi, ricondurla a un unico modello: vanno tenute nel debito conto le varianti regionali e le conseguenti differenze tra le diverse cronologie. Ad ogni modo, la ricchezza della cultura medica dell'area che va dall'Indostan alla Spagna del sud, nel periodo tra il VII e il XVI secolo, non è stata ancora pienamente messa in luce, e mancano edizioni critiche di testi anche fondamentali, soprattutto per il periodo tardo (successivo all'XI-XIII secolo). Nella valutazione della medicina araba occorre poi ancora superare un pregiudizio che per molti secoli, a partire dall'Umanesimo, ha sottovalutato l'originalità del suo "rinascimento" nelle traduzioni dei testi tramandati dall'Antichità, nonché la sua capacità di innovare le pratiche mediche. La medicina di area islamica ha rappresentato invece uno snodo fondamentale nella trasmissione – e in molti casi nel rinnovamento e nella rilettura e riscrittura – dei testi antichi all'Occidente medievale e rinascimentale. Quella araba è stata una cultura del testo e della pratica, intrecciati in modo sofisticato e originale e con l'apporto di acquisizioni dovute a civiltà poco note all'Antichità classica, come quella persiana o indiana, e alla necessità di uniformare e controllare sul piano medico le abitudini di vita di comunità ed etnie molto diverse tra loro: musulmani, cristiani, ebrei, zoroastriani e altri.

Il momento di svolta per la medicina araba è il VII secolo: la città di Alessandria viene conquistata nel 642, anche se la sua celebre scuola filosofico-scientifica continua a restare in attività per almeno mezzo secolo. Dopo la conquista araba, tuttavia, la koinè culturale e linguistica greca che fino ad allora aveva dominato il mondo mediterraneo viene meno, e si sente il bisogno di tradurre le opere dotte nelle lingue nazionali. Della cultura greca sono tradotte soprattutto le opere filosofiche, scientifiche e mediche, che possono essere più facilmente assorbite dai cristiani prima e poi dagli islamici.

L'"ellenizzazione" dell'Islam inizia con il califfato abbaside e la fondazione di Bagdad (762), culminando nel IX secolo. Il califfo al-Ma'mun b. al-Rashid (sovrano dall'813 all'833) fonda la "Casa della Sapienza", un'accademia per scienziati e filosofi – nonché per traduttori, il più celebre dei quali, Hunain ibn Ishaq, è un arabo cristiano (nestoriano) che padroneggia greco, arabo e siriaco, a riprova della varietà e ampiezza degli influssi culturali presenti nel mondo islamico, dove un gran numero di medici appartiene e continuerà ad appartenere alle minoranze non islamiche, specialmente cristiana ed ebrea. Hunain è considerato il primo esponente della medicina islamica, benché non sia un medico in senso stretto.

Il metodo di traduzione di Hunain è estremamente sofisticato. Egli collaziona diversi manoscritti per ottenere un testo affidabile; uno dei risultati più notevoli della sua opera è stata l'"invenzione" dell'arabo scientifico, sia sul piano lessicale che su quello sintattico. Tra le traduzioni spiccano per numero e importanza quelle da Galeno, di cui Hunain enumera 129 titoli, riassumendone il contenuto e fornendo un quadro di quelli tradotti in arabo e siriaco. I lavori del medico di Pergamo, tra i quali diversi apocrifi, diventano così praticamente tutti disponibili in arabo nel IX secolo, costituendo un corpus perfino più ampio di quello arrivato fino a noi. Il galenismo sistematico, poi ereditato dalla medicina occidentale, è dunque una creazione araba: da Galeno vengono la teoria degli umori, la fisiologia del metabolismo, la teoria delle tre digestioni e lo schema della circolazione del sangue, la nozione dei quattro gradi di efficacia dei medicamenti, la considerazione

teleologico-funzionale degli organi, e più in generale il razionalismo medico. Anche l'Ippocrate ereditato in ambito islamico e in seguito trasmesso in Occidente è in realtà l'Ippocrate letto e interpretato da Galeno o dai commentatori alessandrini: si conosce il*Giuramento*e lo si richiede ai medici; si conosce la questione dell'attribuzione dei testi ippocratici, ma si traduce abbastanza poco del*Corpus*. Esistono manoscritti degli*Aforismi*e di altre opere, ma si tratta spesso di lemmi di commentari di Galeno, non delle opere ippocratiche vere e proprie.

Le traduzioni dal greco non sono limitate alle opere galeniche: si traduce il*De materia medica*(composto intorno al 77) di Dioscoride, la più ampia opera antica sulle sostanze medicinali, di cui sono tradotti i cinque libri originali ma anche due successivi, apocrifi, su piante e animali velenosi, con la produzione di accurate illustrazioni. Ma si traducono anche opere che non possono essere ricondotte al galenismo e anzi rappresentano, in alcuni casi, alternative alla sistemazione di Galeno: le opere di Rufo di Efeso, vissuto al tempo di Traiano; di Filagrio, sulle malattie interne; i*Kosmetika*di Critone, sulle malattie della pelle; i lavori del chirurgo Antillo; del chirurgo Platone, pregalenico, sul cauterio; diverse opere di uroscopia.

Un'importanza ancora maggiore hanno le traduzioni dei grandi compilatori bizantini: Oribasio, Ezio di Amida, Alessandro di Tralles e Paolo di Egina, che trasmettono agli Arabi il gusto per le trattazioni sistematiche, per alcuni problemi specifici di patologia, di chirurgia, e, nel caso di Alessandro di Tralles, per la magia. La biblioteca araba di derivazione greca del IX secolo comprende dunque in tutto diverse centinaia di opere mediche: un risultato eccezionale ottenuto in un tempo relativamente breve. Tra le lacune più rilevanti, i testi dei grandi anatomisti alessandrini (Erasistrato, Erofilo), le opere di Areteo e di Sorano di Efeso.

Gli Arabi contribuiscono anche al recupero e alla trasmissione di testi medici antichi già tradotti in altre lingue del Vicino Oriente, concorrendo ad arricchire la tradizione classica con apporti provenienti dalle civiltà dell'Asia. Una gran parte dei testi greci era infatti già stata tradotta in siriaco: ritradotti in arabo, generano non pochi problemi di comprensione. Gli Arabi attingono anche alla ricca tradizione linguistica e culturale in lingua pehlvi, dell'Impero persiano, che peraltro ha avuto per secoli stretti contatti con la cultura medica greca. Nell'impero sasanide, dove un'aggressiva politica di conquista si accompagna alla tolleranza nei confronti delle comunità manichee ed ebraiche, si incontrano così diverse culture e influenze: bizantina, romana, indiana e araba, e ci si apre a Oriente, in particolare verso il mondo indiano. Molte opere provenienti da quest'area trattano di farmacopea e materia medica: si conoscono in arabo una lista di*Succedanea*(rimedi sostitutivi), forse opera di un medico greco, Pitagora; un'opera sui "rimedi semplici", che parla di droghe provenienti dall'India e sconosciute ai Greci, come la banana; un'opera di magia "simpatica" di Senocrate di Afrodisia. Nell'850 Ali ibn Sahl al-Tabari descrive accuratamente la medicina indiana, che a differenza della greca (e araba) ha cinque elementi, tre umori e sei sostanze elementari: le sue conoscenze derivano da testi indiani tradotti in arabo o in pehlvi.

La pratica medica: farmacologia, chirurgia

La medicina araba già a partire dal IX secolo presenta quindi un quadro assai complesso e fecondo, nel quale il galenismo, già di per sé eclettico, lo diviene ancor di più con l'inserzione di nuovi elementi ricavati da vari autori di diverse aree culturali. Ciò

nonostante, Galeno rimane come massima autorità medica e l'interesse, peraltro assai vivace, per le pratiche empiriche di cura tende a riportarle quanto più possibile alla tradizione, vera e propria "cassaforte" di conoscenze (M. Ullmann). Tuttavia una delle maggiori conquiste della medicina araba è la creazione di "manuali" o compendi, in grado di trasmettere in Occidente un galenismo "agile" e quindi utile per la pratica. Vengono creati e usati generi testuali diversi, anche tavole sinottiche, che rimandano implicitamente all'esistenza e alle esigenze di una pratica medica sviluppata e diffusa.

Tra i settori più sviluppati vi è quello della materia medica e della farmacologia, che ha grande impulso grazie alla traduzione del*De materia medica*di Dioscoride cui si è accennato. La materia medica antica viene arricchita con apporti originali ricavati dalla tradizione persiana e dalla medicina indiana, da cui sono riprese sia la descrizione di alcune droghe ignote al mondo classico che nuove tecniche per la loro preparazione, risolvendo così in parte il difficile problema della disponibilità della materia medica, che si ripresenta ogni volta che il testo botanico prevale sull'esperienza diretta. Ma il mondo arabo conosce anche insigni esempi di erborizzazione e osservazione botanica diretta, riflessi nella redazione di splendidi testi illustrati: così nell'opera di al-Suri. Ibn al-Baytar di Malaga, traseferitosi in Egitto e infine a Damasco, grande botanico, è suo allievo e autore di diverse opere di materia medica. Tra i farmaci semplici più utilizzati nel mondo arabo si trova lo zucchero, prodotto "rivoluzionario" che viene agli Arabi dalla conquista della Persia, dove lo si raffina a partire dalla canna. Lo zucchero consente di prolungare attraverso preparazioni specifiche (sciroppi, elettuari) la durata dei rimedi semplici.

Sul piano professionale la figura del farmacista è nettamente distinta da quella del profumiere/droghista e dal preparatore di sciroppi e bevande; della preparazione e della somministrazione dei farmaci si occupano dunque direttamente o indirettamente medici, droghisti, botanici ed erboristi. Non si hanno notizie precise sulla formazione del farmacista, ma a partire dal XIII-XIV secolo esiste, nelle aree urbane, la figura del*muhtasib*, ispettore che sorveglia anche l'attività dei curanti, e dunque anche quella delle botteghe di questa specialità. Una delle caratteristiche più sorprendenti della farmacologia araba è l'esistenza di raccolte (tra le quali una di al-Razi, in latino Rhazes) di "farmaci sperimentati" sui pazienti. In linea di massima si preferisce la terapeutica farmacologica a quella chirurgica, e si dà fiducia soprattutto ai farmaci semplici. Così al-Biruni, importante farmacologo sostiene che gli alimenti siano i farmaci migliori.

Tuttavia la farmacologia resta in gran parte ancorata al testo, soprattutto alle due opere galeniche*De compositione medicamentorum (secundum locos e per genera)*. La teoria dei farmaci ha un interessante sviluppo nel IX secolo, quando il matematico al-Kindi prende in considerazione per la prima volta il farmaco e le sue qualità in modo geometrico. Nonostante il ragionamento non sia ancorato all'esperienza clinica, l'idea che la sostanza medicinale possa essere studiata in sé e utilizzando la geometria per descriverne gli effetti è un'assoluta e decisiva novità rispetto al mondo antico. Le discussioni non si limitano agli effetti dei farmaci semplici, ma si estendono al tentativo di determinare l'azione di un farmaco composto a partire dai semplici componenti; il processo di quantificazione ha riflessi anche a livello pratico, di preparazione dei farmaci.

L'importanza della farmacopea araba per lo sviluppo storico successivo della terapeutica, e la sua efficacia, accresciuta dallo sviluppo dell'arte chimica e distillatoria, sono riflesse nella singolare vicenda testuale e "biografica" di un personaggio, Mesue il Giovane, cui sono state attribuite opere che non ha mai scritto: inesistente nelle fonti

arabe, egli diviene in Occidente un'autorità indiscussa sulla preparazione dei semplici e dei composti.

Dalle evidenze testuali che ci sono rimaste, sembra di poter dedurre che la chirurgia è conosciuta nella medicina araba soprattutto attraverso le fonti greche, e in particolare Paolo di Egina. Le operazioni descritte sono però poco praticate, e in genere riservate solo ai casi incui l'esito può essere considerato certo o almeno non mortale. Molte descrizioni di operazioni chirurgiche sono probabilmente solo teoriche. È una leggenda priva di fondamento, dovuta a una lettura errata di testi, che gli Arabi conoscano e pratichino il taglio cesareo o la tracheotomia, per non parlare della chirurgia addominale; ma una qualche forma di chirurgia non invasiva, così come il trattamento delle fratture e delle bruciature, continua certo a essere praticata. Un'eccezione è costituita dalla chirurgia oftalmologica, campo nel quale i chirurghi arabi eccellono.

Il mondo arabo, peraltro, non conosce l'anatomia, anche perché la dissezione è proibita da precetti religiosi; vi sono alcune osservazioni dirette, come quella che consente la correzione della credenza galenica nella bipartizione dell'osso mascellare inferiore, condotta sui numerosissimi scheletri di persone morte e non sepolte durante una terribile carestia in Egitto nel XIII secolo. La scoperta della circolazione polmonare è stata considerata un'acquisizione importante della medicina araba: sostenuta da Ibn al-Nafis e poi ripresa da Michele Serveto nel XVI secolo, la nozione è teorica e non sostanziata da osservazioni empiriche, e non avrà quindi un effetto significativo di modificazione del sistema di fisiologia galenica, con il quale verrà integrata.

In assenza di un'anatomia sviluppata, la fisiologia araba rimane in gran parte quella ereditata dalla sistematizzazione del galenismo, incentrata su umori e spiriti e su una terapeutica volta al ristabilimento dell'equilibrio dell'organismo malato attraverso interventi sul regime di vita, ma anche – una novità questa per il razionalismo medico di stampo galenico – attraverso un'attenzione nuova dedicata alle pratiche magiche e soprattutto alla relazione tra medicina e astrologia. Elementi di medicina popolare a carattere magico riescono così a penetrare la compagine della medicina colta, sia sul piano della terapeutica che della diagnosi.

Etica e pratica medica: l'ospedale

Al medico si richiede correttezza etica e consapevolezza deontologica: lo prova il fatto che il*muhtasib*, l'ispettore di cui si è detto, richiede ai medici il Giuramento di Ippocrate.

L'utilizzazione di questo testo dalla sorprendente fortuna, scritto in età classica, adottato nel lungo periodo da civiltà e culture del tutto differenti, e giunto fino a noi, segnala l'esistenza di una comunità medica sviluppata a diversi livelli e dotata di un potere di autoaffermazione e di autoregolazione. La cultura medica ha peraltro un suo pubblico ampio; anche i numerosi testi contro i medici, e sull'opportunità o meno di pagarne i servizi, testimoniano*a contrario*della fortuna sociale di questa figura professionale e delle tensioni associate alla sua attività. Nonostante questi dati non si sa molto sulla formazione del medico arabo, per il quale si raccomanda lo studio sui testi ma anche il tirocinio pratico al letto del malato. Nel complesso, non sembra si possa parlare di scuole formalizzate, ma piuttosto di rapporti individuali e "privati" tra maestri e allievi, anche se spesso questi si svolgono sullo sfondo dell'istituzione ospedaliera, che in area islamica conosce uno sviluppo molto notevole a partire dai precedenti bizantini.

Il termine*bimaristan*(la “casa” o il “luogo” dei malati), utilizzato nel mondo islamico per definire l’ospedale, è originariamente persiano. Una leggenda che elabora elementi di verità vuole che in epoca abbaside si sia adottato il modello di ospedale di Jundishapur, città che era stata sede di una celebre accademia medica sasanide; i medici cristiani che vi lavoravano avevano accesso alle diverse tradizioni culturali – araba, persiana, indiana e greca. L’ospedale di Baghdad viene fondato nel IX secolo e viene presto seguito da altri, soprattutto in Asia (una tendenza che sarà seguita in misura minore in Africa e in Spagna). Se è ancora una leggenda che al-Razi abbia partecipato direttamente alla sua fondazione, è vero che queste istituzioni, ereditate da istituzioni simili già presenti nel mondo bizantino e orientale, hanno segnato il mondo medico islamico costituendone una delle principali novità.

Alla metà del XII secolo viene fondato il Nuri Bimaristan (1154) di Damasco, un ospedale che è anche un luogo pio, dove l’istituzionalizzazione della medicina diviene un fatto compiuto grazie anche alla presenza di una scuola dotata di una biblioteca specializzata. L’insegnamento avviene attraverso l’esempio, e il ricorso ai testi è integrato dalla pratica clinica. Si tratta di un’innovazione di grande importanza, sia sul piano della didattica che su quello dell’istituzione in sé. Sul modello di quello di Damasco viene fondato l’ospedale del Cairo, al-Mansuri, che ammette sia uomini che donne. Ma la medicina è insegnata ad alto livello anche in altre istituzioni, quali il*bimaristan*al servizio della*madrasa*(scuola) al-Mustansiriyya di Baghdad, che ha anche una farmacia interna, e che pur non svolgendo in prima istanza una funzione di istruzione medica, essendo rivolta alla formazione della burocrazia di governo e alla creazione di una classe di funzionari colti (*diwan*), ha però una notevole importanza nella trasmissione della medicina.

Il personale che lavora negli ospedali arabi ha quattro specializzazioni professionali: fisiologia, oftalmologia, chirurgia e ortopedia, assistenza. Gli ospedali in molti casi sono dotati sia di un “ambulatorio” per pazienti esterni che di reparti di degenza. La loro diffusione fa sì che per questi edifici si elaborino modelli architettonici specifici e funzionali, ancora oggi leggibili e visitabili. L’insegnamento al letto del malato non è la sola innovazione delle istituzioni ospedaliere arabe: esse sono anche le prime a dare ricovero e cura ai malati mentali, spesso in reparti specializzati e isolati da quelli degli altri pazienti. I “folli” sono curati con la musica e con farmaci.

Esistono del resto diversi testi arabi sulla follia o malinconia (letteralmente eccesso di bile nera: la nosologia araba si basa in questo sulla tradizione classica), tra i quali quello di Ishaq ibn Imran, un medico del X secolo di Kairouan in Tunisia, che pur rifacendosi a Rufo di Efeso e ad altri autori greci, tra i quali Areteo, mostra una consapevolezza nuova della dimensione psicosomatica del disturbo mentale.

Lo sviluppo della pratica medica, ma anche gli ostacoli imposti all’osservazione clinica dal peso autoritativo della cultura scritta – non diversamente da quanto sarebbe accaduto nel Medioevo occidentale – si nota nel numero relativamente scarso di patologie diverse dalle antiche che sono descritte dai medici arabi. Dal nostro punto di vista, è particolarmente difficile da comprendere lo squilibrio tra la conoscenza approfondita delle fonti greche e l’esperienza di una patocenosi del tutto diversa da quella greco-romana, che non sembra aver fornito spunti osservativi degni di nota. Con qualche significativa eccezione: l’identificazione di alcune malattie parassitarie, come la scabbia, di cui si riconosce l’acaro come agente, pur nel quadro di un’eziopatogenesi tradizionale; e soprattutto la spettacolare “vena medinensis” (dracunculosi), causata da un parassita che

cresce sotto la cute. Già Paolo di Egina ne aveva riconosciuto la natura “verminosa”; nel X secolo è identificata da Qusta b. Luqa, che ne assimila la natura a quella dei parassiti intestinali. Rhazes invece descrive e identifica con certezza una delle malattie che caratterizzeranno la storia e l’immaginario occidentale fino al XVIII secolo, il vaiolo. Sconosciuto all’Antichità classica, come il morbillo, che Rhazes considera una sua forma blanda, il vaiolo è endemico in Oriente e produce danni gravi all’apparato visivo. Anche la spiegazione del meccanismo del contagio rimane quello della medicina antica: riconosciuto e considerato semplicemente come l’epifenomeno dell’alterazione degli umori causata dalle “arie, acque, luoghi” cattivi, se ne descrive in testi veterinari il meccanismo e i modi per difendersene. L’atteggiamento dei medici arabi, che non hanno assistito ad alcuna pandemia di peste, assente dal mondo mediterraneo per un lungo periodo (fra quella detta “di Giustiniano” del 541 e quella del 1348), non è diverso da quello dei medici occidentali della stessa epoca: molti la descrivono, ma pochi, tra i quali Ibn al-Khatib, conservano un atteggiamento laico e accettano i provvedimenti di isolamento degli infetti e di difesa delle popolazioni messi in atto dalle autorità civili.

La tradizione testuale

La letteratura medica araba ci è stata trasmessa attraverso una grande varietà di testi, che riflette e rappresenta la ricchezza culturale, religiosa e geografica delle culture di area islamica.

Tra i primi autori di medicina Hunain ibn Ishaq, della cui attività di traduttore a Bagdad si è già detto; l’opera trasmessa all’Occidente con il titolo di*Isagoge in artem parvam Galeni*non è che l’inizio della sua opera enciclopedica. Egli è autore anche di lavori pratici di oftalmologia, di dentistica, di dietetica. Hunain è un cristiano nestoriano; un cristiano melchita è invece Qusta b. Luqa. La sua opera mostra un forte interesse per i casi pratici e in particolare per i rapporti tra costituzione individuale, passioni e patologie. Tra i grandi medici dell’età d’oro della medicina araba classica (IX-XI secoli) spicca la figura del persiano Rhazes, formatosi alla filosofia, all’alchimia e alla musica. Attivo a Bagdad, dove dirige vari ospedali, Rhazes è noto specialmente per il*Kitab al-Mansuri*, una delle grandi opere sistematiche della medicina araba. Ma forse anche più interessante è il*Kitab al-Hawi*(latinizzato in*Continens*), in 23 libri, una collezione di frammenti di patologia e terapia, di storie di casi e di diagnosi pubblicata a partire dagli appunti dei suoi allievi, che ha avuto un’enorme influenza sulla medicina araba successiva e sullo sviluppo della medicina pratica in Occidente. Rhazes si rifa all’autorità di Ippocrate, critica il “galenismo a ogni costo” e afferma esplicitamente che bisogna andare oltre Galeno, rivendicando per la medicina la necessità di un progresso, anche se basato sul rispetto della tradizione. al-Majusi, Ali b. al-Abbas (in latino Haly Abbas) è invece un iraniano zoroastriano, autore di un solo libro, ma importante sul piano della sistematizzazione e della compilazione enciclopedica di impronta alessandrina come il successivo*Canon*di Avicenna. Suo contemporaneo, ma attivo in un territorio all’estremo opposto dell’area islamica, a Cordoba in Spagna, e in un’area della medicina del tutto diversa, è Abu al-Qasim al-Zahrawi (in latino Albucasis). Il libro 30 della sua opera*Kitab al Tasrif*è divenuto celebre per la trattazione della chirurgia, sulla scorta del VI libro di Paolo di Egina; egli ha grande influenza sullo sviluppo della chirurgia occidentale e in particolare su Guy de Chauliac.

Il più noto dei medici arabi è però Ibn Sina (latinizzato Avicenna), la cui lettura “fedele e deformante” (D. Jacquart) di Galeno costituisce il veicolo per la conoscenza del galenismo e della medicina antica fino all’avvento della filologia umanistica: fedele perché passi interi

sono citati e commentati; deformante perché i brani dell'autore antico sono piegati al sistema dell'arabo. Nato presso Bukhara, in Asia Centrale, Avicenna come Rhazes ha un'educazione varia e ampia, non limitata alla sola medicina ma ricca di apporti filosofici. Avicenna è un autore estremamente prolifico, ma la sua fama è rimasta legata a un solo libro, il*Canon*, un'opera gigantesca redatta nell'arco di molti anni, che merita la definizione di "ultima delle enciclopedie". Avicenna non cita esplicitamente le sue fonti e questo, insieme all'assenza di divisione fra teoria e pratica medica, può aver contribuito a rendere la sua opera, appunto, "canonica". Il termine Canon si riferisce infatti alla legge; come è stato osservato, nonostante Avicenna non manchi di inserire nel suo lavoro osservazioni personali e tratte da casi da lui trattati, "l'effetto della struttura stessa [dell'opera] è di favorire l'elemento logico a scapito di quello clinico" (M.R. McVaugh). I cinque libri che compongono il testo offrono comunque un panorama completo delle conoscenze anatomiche e fisiologiche, delle droghe e dei rimedi, delle patologie*a capite ad calcem*(quelle dell'intero organismo) come le febbri, e dei farmaci composti. Il testo, caratterizzato da una brillante fusione del galenismo e dell'aristotelismo con i successivi apporti della medicina araba e siriaca, genera a sua volta commentari e interpretazioni; è in un commentario al Canon che Ibn al-Nafis descrive la circolazione polmonare. Il testo è trasmesso in Occidente nella traduzione effettuata nel XII secolo da Gerardo da Cremona e poi corretta da Andrea Alpago, che lavora a Damasco presso la legazione veneziana; la sua preminenza come testo di riferimento per la medicina accademica non viene meno fino alla fine del XVI secolo.

Ad Avicenna non mancano i critici, soprattutto in area andalusa, lontana da Hamadan (l'antica Ecbatana) dove Avicenna ha lavorato. Tra loro il padre di ibn Zuhr (in latino Avenzoar), medico e appartenente a una dinastia familiare di medici a Siviglia, il cui*Taysir*, sulla patologia, tradotto in ebraico e in latino, mostra una grande attenzione per i*particularia*in campo medico. L'opera di Avenzoar è spesso considerata complementare a quella di un altro arabo di Spagna, più noto come filosofo, Averroè, il cui*Colliget*contiene diverse considerazioni di ordine generale sulla medicina, come accade nell'opera dell'ebreo di Cordoba, poi attivo in Egitto, ibn Maymun (in latino Maimonide), che tuttavia critica esplicitamente sia Galeno che altri autori. La ricchezza della tradizione medica araba declinerà lentamente: già nel XIII secolo, tuttavia, il medico-filosofo, erede innovativo della cultura greca, viene soppiantato dal medico-giurista, e la tradizionale associazione di stampo aristotelico fra medicina e filosofia è sostituita da un nuovo e forte rapporto fra medicina e diritto.

Tra Oriente e Occidente: la medicina nell'alto Medioevo

di Maria Conforti e Valentina Gazzaniga

La medicina araba in Occidente

Tra l'XI e il XII secolo nell'Occidente europeo si avvertono i segnali di un miglioramento delle condizioni demografiche, economiche, civili e culturali. L'effetto più evidente di questa "rinascita" è l'incremento della popolazione e la rinnovata importanza assunta dai centri urbani; la medicina ne risente positivamente, come tutti gli altri elementi della cultura. In un primo momento, prevale il riferimento alla medicina di area islamica, molto più sviluppata. La storia del "ritorno" e della diffusione della medicina antica e galenica in Occidente, come quella della medicina araba e della sua derivazione dalla medicina greca, è una storia di traduzioni – stavolta dall'arabo in latino. L'interesse per i testi e per la loro trasposizione linguistica ha messo un po' in ombra l'aspetto pratico della cura, e solo da poco gli storici della medicina si sono riavvicinati ai testi e hanno fatto uso delle acquisizioni della filologia per situarli nei contesti appropriati, ricostruendone l'uso, le condizioni di lettura, e l'attività – di cui restano purtroppo scarse testimonianze – dei medici e dei loro pazienti, nonché quelle dei professionisti della cura diversi dai medici, come chirurghi, farmacisti, ostetriche. Nella tarda Antichità e nell'alto Medioevo in Occidente Galeno circola relativamente poco, e si leggono e utilizzano piuttosto i testi dei metodici, a lui avversi, e in particolare quelli di Sorano di Efeso. Fra gli altri pochi testi rimasti all'Occidente latino, alcune traduzioni di testi autentici e apocrifi da Galeno e dal*Corpus Hippocraticum*, tra i quali gli*Aforismi*e i*Prognostica*, e qualche testo degli alessandrini, in particolare di Oribasio e di Paolo di Egina. L'introduzione della medicina araba nell'XI secolo è dunque una vera e propria rivoluzione, anche se il suo protagonista più noto, Costantino l'Africano, tende a presentarla piuttosto come una "restaurazione" della cultura medica greca. Le traduzioni occidentali non avvengono infatti solo dall'arabo: il testo arabo è anzi utilizzato solo quando il testo greco originario non è disponibile. I rapporti con l'impero bizantino e l'area orientale di lingua e cultura greca non sono facili, e casi come quello di Adelardo di Bath, che nel nel X secolo visita l'Oriente per motivi di studio, sono estremamente rari. In Sicilia e nel Sud Italia, dove l'uso del greco e i rapporti con Bisanzio non sono mai davvero cessati, si producono traduzioni dal greco – ad esempio dei testi di Tolomeo – già nel XII secolo. Tra queste vi sono diverse traduzioni aristoteliche, anche di libri poi destinati a diventare parte integrante del*curriculum*medico nelle università e della sua propedeutica nella facoltà delle Arti. Burgundio da Pisa, un uomo di legge che ha viaggiato in Oriente e lavora per il maestro Bartolomeo di Salerno, esegue la traduzione dal greco in latino di Galeno (*Techne*) e degli*Aforismi*di Ippocrate.

Protagonista delle traduzioni dall'arabo è Costantino l'Africano, una figura per molti versi leggendaria, su cui esistono notizie contrastanti che però riportano tutte a una formazione "mista", in cui entrano le culture del Mediterraneo – greca, araba e latina. Tunisino, nato a Cartagine, cristiano, ma secondo altre testimonianze musulmano convertito, si dice che abbia viaggiato lungamente in Oriente, e che prima di entrare a Montecassino, dove porterà a termine le sue traduzioni, abbia stabilito relazioni con i principi dell'Italia meridionale, tra i quali Roberto il Guiscardo, che incontra nel 1077 a Salerno. Secondo alcune fonti, Costantino si sarebbe presentato all'abate Desiderio, a Montecassino, con una raccomandazione da parte del vescovo salernitano Alfano. Alfano, oggi noto soprattutto per le sue opere poetiche, è stato a sua volta monaco nell'abbazia

prima di diventare vescovo, e ha tradotto un trattato sulla natura dell'uomo di Nemesio di Emesa che fa ampio uso delle dottrine galeniche. Ad Alfano sono attribuiti anche altri scritti medici: uno sui quattro umori e un*De pulsibus*.

A Montecassino, dove quindi l'attività di diffusione e conoscenza della medicina precede l'arrivo di Costantino, egli è aiutato nella sua impresa di traduttore da due assistenti, Atto e Johannes Afflacius, un musulmano convertito e forse anch'egli "medico", probabilmente da identificare con il maestro salernitano dallo stesso nome. Non si sa per certo quando Costantino sia morto: la data è fissata per lo più al 1087 (al più tardi nel 1098-99). I suoi libri sono adattamenti dei testi medici arabi più che semplici traduzioni: è significativo che Costantino ometta le fonti delle sue traduzioni-composizioni, presentandosi come "autore" e non come semplice traduttore di alcuni testi che diventeranno essenziali per il canone della medicina medievale occidentale. Come nel caso della medicina araba, al centro della cura di Costantino e delle difficoltà di interpretazione del filologo (ma soprattutto del medico e del lettore medievale) c'è il problema delle traduzioni dei termini tecnici: il vocabolario latino medievale è infatti più ristretto di quello arabo e*a fortiori*del greco. Il termine*humor*, per fare un esempio, corrisponde in realtà a sei termini differenti nel testo arabo ricalcato sul greco.

I testi di Costantino sono fondati sulle opere di Galeno, di cui fornisce l'elenco completo secondo il canone alessandrino in 16 libri, ma sono ricavati da testi e compilazioni di autori arabi classici, e in particolare di due opere che attraverso la sua traduzione entreranno a far parte del canone accademico occidentale. I*Pantegni*sono la traduzione e il libero adattamento dell'enciclopedia medica di 'Ali b. al-'Abbas al-Majusi, composta nel X secolo. L'opera si situa all'incrocio tra tradizione greca, di cui recupera l'importanza di Aristotele, e le enciclopedie mediche di età bizantina, facendo così largo spazio sia alla sistemazione galenica che ai risultati ottenuti dalla pratica medica araba. Dopo la morte di Costantino circolano una*Theorica Pantegni*e una*Practica Pantegni*: la seconda parte è stata considerevolmente ampliata in seguito, sulla base della traduzione originaria di Costantino, e si tratta di una miscellanea di testi diversi. Ma la prima è stata senz'altro la più influente e si trova citata a partire dalla prima metà del XII secolo, favorita nella sua diffusione dalla centralità di Montecassino nella rete delle abbazie dell'ordine benedettino e dai rapporti con la scuola medica salernitana.

L'*Isagoge Iohannitii*è un insieme di estratti, in latino, di un'opera di Hunain ibn Ishaq; la si trova attestata per la prima volta in due manoscritti della fine dell'XI secolo, di cui uno a Montecassino. Si tratta di un testo analogo ai*Pantegni*: entrambe le opere hanno un piano bipartito incentrato sulla divisione theorica/practica, che avrà una straordinaria fortuna nei secoli successivi. L'*Isagoge*è un'introduzione alle "divisioni" della medicina, e si incentra su una partizione che rimarrà immutata nella teoria e nell'istruzione universitaria fino al XVIII secolo: costituiscono oggetto della medicina le sette*res naturales*(elementi, umori,*complexiones*, spiriti, membra, virtù, operazioni), le sei*non naturales*, passibili di intervento da parte del medico nella redazione del regime e del piano terapeutico (l'aria, il cibo e le bevande, la quiete e il moto, il sonno e la veglia, il digiuno e la sazietà, le passioni dell'animo), e infine le res contra naturam, ossia le patologie e la terapeutica. L'opera, diffusa e commentata dai maestri salernitani, diviene ben presto il primo dei trattati dell'*Articella*, un insieme di testi destinato a diventare il "manuale" per l'insegnamento della medicina in Occidente.

Il*corpus*delle traduzioni costantiniane è presto affiancato dalle traduzioni di testi

medici e scientifici effettuate in un’altra area geografica e culturale dove non domina il ricordo del greco, ma la presenza attuale e concreta, benché problematica sul piano politico e religioso, della cultura araba: la Spagna. Le traduzioni spagnole sono infatti effettuate nella seconda metà del XII secolo nell’ambito di un generale movimento di assorbimento dei testi scientifici arabi che va però di conserva con la*reconquista*dei territori arabi da parte dei cristiani.

Nonostante il movimento abbia interessato marginalmente anche la Linguadoca e altri territori, centro delle traduzioni è la città di Toledo, che nel corso del XII secolo rimane sostanzialmente bilingue. Nella seconda metà del secolo, sotto la protezione dell’arcivescovo Iohannes, un gruppo di traduttori – il più noto e prolifico dei quali è stato l’italiano Gerardo da Cremona – traduce testi scientifici e medici dall’arabo. Gerardo da Cremona, infatti, nonostante la sua fama, e non diversamente da Costantino l’Africano, non lavora da solo. È stata anche avanzata l’ipotesi che la sua conoscenza dell’arabo sia tutt’altro che perfetta. In ogni caso, portano il suo nome le traduzioni degli opuscoli di Rhazes, del manuale chirurgico di Abu al-Qasim al-Zahrawi (latinizzato in Albucasis) e soprattutto del*Canon*di Avicenna, che si afferma rapidamente, accanto all’Articella, come il testo chiave della medicina occidentale, occupando una posizione di eccellenza da cui viene scalzato solo nel tardoCinquecento.

Fra le opere non strettamente mediche tradotte a Toledo si trovano anche contributi al corpus dell’Aristotele latino, e in seguito versioni da Averroè, oltre a quelle, spesso anonime, di trattati alchemici, che iniziano a circolare in questo periodo. La diffusione delle traduzioni, diversamente dal caso di quelle di Costantino, avviene in un ambiente laico, di studiosi “erranti” e di pratici che portano con sé i testi nei loro viaggi e peregrinazioni. Alcuni di loro hanno studiato medicina a Salerno o a Montpellier. In Italia una diffusione molto precoce è forse dovuta ad allievi diretti di Gerardo da Cremona.

La scuola di Salerno

L’insegnamento della medicina a Salerno ha il suo apogeo nel XII secolo, ma le origini della scuola vanno situate circa un secolo e mezzo prima. Intorno alla priorità della scuola medica di Salerno nella storia delle università europee si è sviluppata, per motivi di orgoglio nazionalistico e a causa di imprecise cognizioni filologiche, una mitologia che non ha retto a un esame rigoroso. Secondo Paul Oskar Kristeller, non è propriamente possibile parlare di una scuola salernitana di medicina prima della seconda metà del X secolo. Ma in Italia meridionale già dal X secolo si ha una fioritura della pratica della medicina, ed è in questo contesto che deve essere situata la tradizione salernitana. Risulta difficile stabilire chiaramente quali siano state le condizioni di questa origine, e fino a che punto la scuola fosse laica, come avverrà nel seguito della sua storia, o connessa a una corporazione cittadina di medici e curanti. La successiva fama di straordinaria abilità pratica dei medici salernitani può indicare un impegno in direzione dell’attività terapeutica e della chirurgia, ma può anche essere semplicemente il riflesso della sua fama, diffusa in Italia e in Europa. In ogni caso, nonostante i correttivi apportati all’immagine leggendaria costruita tra Sette e Ottocento, è certo che a Salerno si costituisce, per la prima volta in Occidente, un’attività più o meno formalizzata di trasmissione della cultura medica da maestri ad allievi, e che questa attività comprende un’istruzione di tipo pratico tutt’altro che primitiva e una sofisticata educazione testuale.

Kristeller ha sottolineato come il fatto stesso che i testi medici salernitani fossero

scritti e rimaneggiati nelle diverse generazioni indichi come a Salerno inizi la medicina scolastica, nel doppio senso di una medicina "di scuola", dotata di una tradizione di insegnamento e pensata per la trasmissione ai fini didattici, e di una medicina "dei testi", basata sul commento e sulla costituzione di un corpus autoritativo. La scuola di Salerno avrebbe dunque ereditato anche l'interesse per il rapporto della medicina con la filosofia che era già stato manifestato da Costantino l'Africano, e che si trova espresso nella divisione fra teoria e pratica. A Salerno muove così i primi passi una questione destinata a un lungo futuro nella storia della medicina, quella dell'incertezza sulla caratterizzazione della medicina come*scientia*o come*ars*. Non essendo ancora ben noti i testi aristotelici fondamentali per questa discussione (la*Metafisica*e l'*Etica a Nicomaco*), i maestri salernitani sono stati in grado di sostenere che anche la practica è da considerare una scientia a pieno diritto.

I primi testi medici salernitani risalgono all'XI secolo: tra questi un*Passionarius*attribuito a Gariopontus. Ma i testi più importanti della scuola appartengono al periodo successivo: l'*Antidotarium Nicolai*(inizio del XII secolo), che contiene anche trattazioni anatomiche, e il trattato di ginecologia risalente alla stessa epoca e attribuito a una medichessa, Trotula, che rappresenta uno degli episodi più "mitologizzati" e discussi della medicina medievale. A Salerno, come del resto in altre realtà geografiche prima della "chiusura" rappresentata dalla cultura universitaria, operano diverse donne medico, la cui fama è diffusa e la cui pratica chirurgica e ostetrica è considerata normale, benché di rango inferiore a quella maschile, tanto che diverse donne chirurgo ottengono licenze per esercitare dalle autorità cittadine. Al XII secolo risalgono le opere salernitane riunite nel codice di Breslau, studiato da Karl Sudhoff, un manoscritto che contiene una versione dell'*Antidotarium Nicolai*, il trattato di chirurgia di Ruggero di Frugardo, e diversi altri trattati pratici, tra cui spiccano quelli di materia medica. Diversi testi salernitani contengono descrizioni anatomiche accurate, e si può dunque supporre che le lezioni siano accompagnate dalla dissezione di maiali e altri animali, una pratica didattica menzionata per la prima volta in relazione all'insegnamento di Matteo Plateario. Ma a Salerno viene ripresa anche la gloriosa tradizione, di origine alessandrina, del genere del commentario medico, il cui primo esempio è il commentario di Mauro Salernitano agli*Aforismi*di Ippocrate della seconda metà del XII secolo. L'uso del commentario presuppone l'interesse per un dibattito teorico e la consapevolezza dell'esistenza di una tradizione autoriale. Nei più tardi commentari di Ursone di Calabria, attivo a Salerno e morto nel 1225, si nota uno spiccato interesse per le questioni di filosofia naturale, intesa come fondamento della medicina anche pratica, e una buona conoscenza delle opere aristoteliche tradotte di recente.

Il testo forse più noto attribuito alla scuola salernitana è il poema dal titolo*Regimen Sanitatis*, che nonostante la sua conclamata "antichità" risale al XIII secolo ed è costituito da un insieme di frasi e precetti di origine oscura e riuniti in testi di redazione diversa dai suoi diversi commentatori, tra i quali anche Arnau da Villanova. Nonostante la sua fama, altri testi salernitani hanno avuto un'importanza maggiore e un effetto più duraturo sugli sviluppi della medicina europea. L'influenza dei*Pantegni*di Costantino l'Africano, ma soprattutto dell'*Isagoge Ioannitii*, è dimostrata infatti dalla precoce comparsa a Salerno di commentari a un gruppo di testi, riuniti per uso didattico e destinati a divenire il canone autoritativo, un vero e proprio "manuale", per l'insegnamento della medicina in Occidente. Il gruppo di testi, pubblicati più tardi col nome di*Articella*, che nel XIII secolo a Parigi sono già considerati essenziali per il*curriculum*medico, comprende un nucleo di traduzioni costantiniane con alcune aggiunte. Vi sono infatti l'*Isagoge Iohannitii*, gli*Aforismi*e

i*Prognostica*di Ippocrate, il*De urinis*di Teofilo Protospatario, il*De pulsibus*attribuito a Filareto; a partire dal XII secolo, anche i*Tegni (ars parva)*di Galeno, in una traduzione eseguita probabilmente direttamente sul testo greco. I commentari a questi testi dei maestri salernitani Bartolomeo e Mauro, identificati da Karl Sudhoff come appartenenti a una tradizione di insegnamento già consolidata nel XII secolo, indicano un precoce interesse per la teoria medica e inaugurano un genere testuale destinato a una notevole fortuna, ma segnalano anche l'importanza di Salerno come centro di irraggiamento della tradizione di insegnamento medico: Gilles de Corbeil, il primo insegnante di medicina a Parigi, studia a Salerno.

La maggior parte di queste opere ha uno spiccato carattere didattico, e la scuola di Salerno è stata considerata la capostipite delle università europee. In realtà non restano documenti che ci illustrino come si svolgesse l'insegnamento a Salerno; e soprattutto non vi è traccia di titoli o "diplomi" rilasciati dalla scuola, né di un riconoscimento giuridico dell'istituzione da parte delle autorità civili e municipali (che pure restano, come in molte altre città o stati contemporanei, depositarie del diritto di esame e di licenza dei praticanti la medicina). Non è neppure chiaro se e fino a che punto l'insegnamento di*practica*e*theorica*fosse separato, come poi sarebbe avvenuto nelle università europee a partire dal XIII secolo, periodo per il quale anche per Salerno, come per altre realtà, si possono iniziare a documentare i riflessi pratici e giuridici dell'attività educativa. Nelle Costituzioni di Melfi (1231) dell'imperatore Federico II, erede della tradizione normanno-sveva, la scuola di Salerno è, infatti, riconosciuta come corpo in grado di esaminare medici (e farmacisti), anche se non le si concede ancora il diritto di rilasciare diplomi. Un decennio dopo, un decreto dello stesso imperatore dice più chiaramente che il*curriculum*di insegnamento prevede lo studio della filosofia e quello degli autori antichi, in particolare di Ippocrate e Galeno.

Scuole, maestri e pratica nel tardo Medioevo

di Maria Conforti e Valentina Gazzaniga

La nascita delle università e la scolastica

Preceduta dalla creazione della scuola medica di Salerno, tra il tardo XII e il XIV secolo in Europa occidentale si verifica un'innovazione decisiva per l'insegnamento e l'organizzazione professionale della medicina e per coloro che la praticano: si affermano le università. In gran parte associazioni spontanee di allievi e maestri, di impronta laica – nonostante la presenza significativa, specie fuori d'Italia, di facoltà di teologia – gli*studia*sono il prodotto della rinascita e dello sviluppo dei nuclei urbani, così come del miglioramento delle condizioni sociali ed economiche. Nella seconda metà del XII secolo vengono fondate le università di Montpellier, in Linguadoca, nel sud della Francia, e quella di Parigi. In Italia, Salerno perde rapidamente di importanza a favore di Parma e soprattutto di Bologna: in entrambi i centri si affermano scuole mediche particolarmente forti nel settore della chirurgia. Padova, che diverrà nei secoli successivi il principale centro di insegnamento medico in Europa, segue dopo poco. Nel XIV secolo nuove fondazioni di università interessano soprattutto l'Europa centro-settentrionale. Per il primo periodo della loro esistenza non è facile stabilire con sicurezza quanti studenti giungessero nelle singole università, né da quali regioni. Tuttavia è indubbio che queste istituzioni hanno rappresentato un fattore essenziale nell'affermarsi di una cultura laica omogenea a livello europeo, i cui rappresentanti si spostano tra le diverse regioni e condividono una lingua – il latino – e un bagaglio di nozioni e linguaggi tecnici comuni. Le facoltà di medicina sono il luogo privilegiato di nascita e di sviluppo di una cultura scientifica e filosofica di notevole ampiezza, non limitata alla sola scienza o pratica della cura.

Vi sono infatti facoltà di medicina in tutte le università fondate prima del 1500, ma con una distribuzione geografica molto varia, che si riflette nel peso della facoltà stessa all'interno dei singoli*studia*. Le facoltà di medicina, infatti, non sono le prime ad essere aperte, e mantengono quasi sempre un carattere relativamente subordinato a quelle di giurisprudenza. Tuttavia le modificazioni imposte alla cultura medica e scientifica dalla riorganizzazione del sapere nelle università sono più forti e più durature di quelle verificatesi nella cultura teologica o giuridica. Sullo sfondo di questi mutamenti stanno diversi fattori, tra i quali la maggiore disponibilità di testi in latino, tradotti o ritradotti dal greco e dall'arabo, ma anche e soprattutto la necessità di regolare la professione nelle città, di nuovo popolate da ceti interessati al consumo di "cure" e alla regolazione delle attività di chi le somministra. Le università determinano infatti la creazione di una gerarchia di curanti non più affidata alla capacità di accesso dei singoli individui a testi o a tecniche, ma formalizzata in una struttura connotata dalla posizione di eccellenza del medico "internista", educato all'università e in grado di maneggiare il latino, il*physicus*. Se i primi tentativi di regolare le professioni mediche vengono effettuati sull'autorità politica, la prerogativa è presto attribuita alle università: nel 1271 la facoltà di medicina di Parigi proibisce ai non*physici*di prescrivere cure e farmaci, perché non in grado di comprendere l'eziologia, cioè il sistema delle cause delle patologie. Non si tratta di un esempio isolato o eccezionale. I medici*physici*si trovano al centro di un sistema professionale e sociale che se da un lato ne esalta la posizione, dall'altro ne accentua l'isolamento e l'identità ambigua, ad esempio rispetto ad altri curanti, come i barbieri-chirurghi o gli speziali, protetti e inquadrati dalle corporazioni di mestiere. In Italia, dove il modello del rapporto fra

educazione universitaria e sistema delle licenze è elaborato per poi essere esportato in tutta Europa, il sistema universitario prevede un'*universitas*di studenti e un collegio dottorale, che rilascia i titoli, ma che include, oltre ai professori*seniores*della facoltà, anche medici che lavorano nella città. L'università è infatti in molti casi un'istituzione a forte carattere municipale, finanziata dalle città o dallo stato; ciò ne rafforza i legami con il tessuto urbano e il territorio e attribuisce all'autorità del medico un ruolo specifico sulla scena pubblica.

La cultura dell'età delle università è la scolastica, un metodo di ragionamento e una tecnica (analisi, critica) di organizzazione del sapere fondati sui testi di logica e filosofia naturale di Aristotele, la cui reintroduzione in Occidente nel corso del XIII secolo rappresenta una delle grandi rivoluzioni intellettuali del tardo Medioevo. L'aspetto più vistoso della scolastica è l'adozione – a scopo didattico, ma non solo – di un sistema incentrato su*quaestiones*(dubbi o problemi su singoli punti) e*disputationes*(l'esercizio nella citazione e discussione delle fonti autoritative) che oggi appaiono libresche, ripetitive e del tutto lontane dall'esperienza della cura, e perfino contrarie alle dottrine ippocratiche. Al contrario, l'abitudine a utilizzare agilmente le fonti antiche, ed eventualmente a contrapporle l'una all'altra e a criticarle, così come la capacità di affrontare con sofisticati strumenti logici problemi di estrema complessità, non risultano estranee alla fioritura della medicina e della scienza prerinascimentali in centri come Padova, e in discipline apparentemente lontanissime dal metodo aristotelico, come la nascente ricerca anatomica. L'adozione di Aristotele come massima autorità scientifica, del resto, non è aproblematica, e la lettura degli autori antichi è spesso molto diversa dall'accettazione acritica che sarà poi rimproverata dai primi umanisti alle generazioni precedenti.

Esistono inoltre notevoli difficoltà nella conciliazione fra la tradizione aristotelica e quella ippocratico-galenica. La principale, forse, riguarda la gerarchia degli organi vitali: i testi aristotelici esibivano un deciso cardiocentrismo, mentre nel sistema galenico si propendeva per una tripartizione dei "centri" corporei, e si assegnava comunque un'importanza centrale al cervello. Questioni connesse e molto dibattute sono quelle dei nervi del cuore e del rapporto fra mente e sensi. Un altro punto controverso è quello del meccanismo della riproduzione: per Aristotele il seme maschile gioca un ruolo essenziale nella formazione dell'embrione, mentre per Galeno esistono un seme maschile e uno femminile. La difficoltà di tenere insieme dottrine diverse, se non in aperto contrasto, era già stata avvertita dagli autori arabi, e risolta con soluzioni originali e varie. Avicenna, ad esempio, insegnava ad affidarsi ad Aristotele per le verità scientifiche, ma a seguire Galeno nella pratica diagnostica e terapeutica. Il contrasto ha una sua cronologia: se nel Duecento, sull'onda della traduzione – peraltro tarda – dei*Parva naturalia*e successivamente dei lavori biologici, prevalgono la lettura e l'interpretazione di Aristotele, nel Trecento vi è un modesto "ritorno a Galeno", evidente ad esempio nel rinnovato interesse per l'anatomia di autori come Mondino de' Liuzzi, che proprio sui testi del medico di Pergamo imparano che la struttura del corpo umano e dei singoli organi è di vitale importanza per il medico. In ogni caso, lungi dal restare ingessati e immobili, i modelli antichi subiscono ogni sorta di modifica e innovazione, anche a carattere sincretistico.

Scuole europee di medicina

In Italia, dove le università sono tradizionalmente prive delle facoltà di teologia, si afferma poi un modello particolare di rapporto fra facoltà delle arti e facoltà di medicina: la propedeuticità della prima rispetto alla seconda, e il fatto che molti insegnamenti filosofici

siano attribuiti a medici e rivolti a futuri medici, rafforzano il legame tra filosofia naturale e medicina e insieme danno all'insegnamento della filosofia una forte impronta "scientifico-naturalistica". Il legame tra pratica di cura e mondo naturale è un'ovvietà per medici educati sui testi antichi: nell'insorgere delle patologie, nella prognostica e nella terapeutica, e nella stessa determinazione della costituzione corporea individuale, sono considerate centrali la relazione con le stagioni, i climi, la geografia, ma anche con i cieli. Il sapere astronomico e astrologico è tutt'altro che accessorio per il medico, così come quello dei fenomeni del mondo che aristotelicamente si definisce "sublunare". Il legame stretto con l'insegnamento nelle facoltà delle arti, e il "cemento" fornito dalla filosofia aristotelica, consentono un'uniformità dei*curricula*che rappresenta una delle fortune delle università italiane e un potente fattore di internazionalizzazione del dibattito scientifico. Nelle facoltà delle arti, soprattutto a partire dal XIV secolo, si insegnano logica, filosofia naturale, geometria, astronomia-astrologia. Le esigenze di una trasmissione uniforme del sapere, formalizzata nei*curricula*e controllabile sul piano sociale e politico, ha come conseguenza la creazione di un corpus medico testuale stabile, "manualistico" e sostanzialmente simile in tutta Europa, fondato sull'*Articella*e sul*Canon*di Avicenna. Nel XIII secolo i commentari all'*Articella*diventano il nucleo principale dell'insegnamento medico; a partire dal 1260 circa la raccolta nella sua forma standardizzata include infatti non solo i testi, ma anche i commenti, e in questa forma "espansa" viene adottata a Bologna da Taddeo Alderotti e Mondino de' Liuzzi, ma anche a Parigi e a Montpellier. Nella seconda metà del XIII secolo, del resto, la triangolazione e i rapporti intensi fra questi e altri centri minori di insegnamento non riguardano solo i testi didattici o prodotti per il vasto pubblico degli studenti. Circolano infatti anche opere e traduzioni di Galeno in edizioni lussuose, destinate a un consumo di alto profilo, al dibattito tra studiosi, anche se sempre contiguo all'ambiente degli*studia*.

A Montpellier sono note anche le opere della tradizione occidentale recente, più rivolta all'empirismo, come il lavoro di Gilberto Anglico, medico inglese della seconda metà del Duecento, il cui*Compendium medicinae*gode di grande successo. Nel 1309 il papa Clemente V emana una bolla che contiene tra l'altro i 15 testi da utilizzare per l'insegnamento della medicina a Montpellier, tra i quali diversi arabi e galenici; la lista, rivista nel 1340 con l'aggiunta di altri trattati, diviene rapidamente canonica. Tra i suoi maestri vi è Gilles de Corbeil, che ha studiato a Salerno, poi insegnato a Montpellier e infine a Parigi.

Ma il protagonista della fase più antica della scuola, destinata a restare con Parigi la prima facoltà medica di Francia fino al XIX secolo, è Arnau da Villanova, una delle personalità più affascinanti della medicina e della cultura scientifica medievale. Catalano, forse ebreo di origine, studia a Montpellier intorno agli anni Sessanta del Duecento, e diviene in seguito medico di corte della casa d'Aragona. Come medico praticante ha un notevole successo, e avendo curato papi e re la sua fama si diffonde in tutta Europa, anche se non sembra essere stato un innovatore della clinica e della medicina pratica. Come esperto di testi e traduttore in proprio, Arnau incarna la commistione di culture diverse proprie della Francia del sud: conosce l'arabo e traduce Avicenna,*De viribus cordis*, e Galeno,*De rigore*, dall'arabo. Si sa che utilizza per l'insegnamento una ricca varietà di testi, anche ippocratici. A partire dalla fine del secolo Arnau si stabilisce a Mont- pellier, insegnando allo*studium*e ispirandone la riorganizzazione in senso scolastico nel primo Trecento. La sua biblioteca, che può essere ricostruita attraverso l'inventario redatto dopo la morte, è ricca di circa 100 volumi, e mostra l'ampiezza dei suoi interessi, comprendendo le traduzioni salernitane e costantiniane, le più recenti dall'arabo, e le recentissime opere

di rielaborazione occidentale sulla falsariga dei testi arabi. Sforzandosi di dare una sistematizzazione alla medicina su basi galeniche, i suoi scritti mostrano un'evoluzione da un iniziale pragmatismo verso un maggiore interesse per problemi filosofici. Negli*Aphorismi de gradibus*egli elabora teorie e scritti arabi, soprattutto di al-Kindi, per costruire una medicina e una farmacologia a base quantitativa. L'interesse per problemi teorici e formali si combina, nello sviluppo del pensiero di Arnau, con il singolare interesse per questioni teologico-religiose e millenaristiche che accompagna i suoi ultimi anni. Propugnatore di una radicale riforma della Chiesa, prende posizioni che gli costano critiche anche aspre da parte del clero, e in particolare dal papa Bonifacio VIII. Le discussioni sulla posizione religiosa di Arnau da Villanova ne hanno evidenziato l'originalità, ma hanno anche contribuito a mettere a fuoco l'importanza dello sfondo religioso e filosofico per la comprensione della medicina di questo periodo.

Il medico bolognese Taddeo Alderotti, ad esempio, traduce in italiano (dal latino) una versione breve dell'*Etica a Nicomaco*di Aristotele. L'elaborazione intellettuale si accompagna a una nuova ondata di traduzioni: Pietro d'Abano completa, tra l'altro, la traduzione del*De sectis*di Galeno, iniziata da Burgundio da Pisa. Miglior fama e fortuna hanno le traduzioni di Nicolò da Reggio, medico calabrese che ha studiato e insegnato a Salerno e Napoli ed è stato al servizio degli angioini, in particolare di re Roberto d'Angiò, che lo incoraggia nella sua attività e nel 1334 avvia in tutto il regno una campagna di ricerca di manoscritti greci, acquistandone anche in Oriente. Le opere tradotte da Nicolò hanno notevole circolazione, soprattutto in area francese, attraverso la curia papale di Avignone.

Lo*studium*di Bologna ha fra i suoi principali maestri il fiorentino Taddeo Alderotti. Della sua educazione non si sa molto, e si può ipotizzare che si sia svolta presso i Francescani o i Domenicani. Diviene un uomo ricco e di successo grazie alla pratica, ma al contempo scrive molto: commentari e glosse agli*Aforismi*ippocratici e all'*Isagoge*di Porfirio; diversi commenti ad Aristotele, tra cui la versione in volgare dell'*Etica a Nicomaco*già ricordata. Il suo insegnamento bolognese inizia nel 1260 circa, in un'università con un forte coinvolgimento della municipalità, ad esempio nel pagamento dei lettori, e dominata dalla facoltà di legge. La scuola di Taddeo diviene la principale in Italia: i suoi molti allievi sono infatti i protagonisti della generazione successiva fino alla peste del 1348; tra loro Bartolomeo da Varignana, Dino del Garbo, Pietro de' Torrigiani, Mondino de' Liuzzi. Bologna, come molte altre università italiane successive, ha uno dei suoi punti di forza nella stretta connessione tra la facoltà medica e la facoltà delle arti, dunque tra l'insegnamento della medicina e della filosofia naturale. Nonostante ciò, in Taddeo e nei suoi allievi è possibile trovare una forte accentuazione del legame tra medicina e chirurgia, nonché un interesse per l'anatomia. Non è ancora maturata una vera distinzione tra teoria e pratica medica e anzi, nonostante l'importanza attribuita all'aristotelismo nella spiegazione dei fenomeni naturali, si tende a negare alla medicina uno statuto puramente teoretico. Altra questione è quella dell'averroismo e dell'eterodossia di Taddeo e della sua scuola, leggibili in filigrana nello sforzo di istituzionalizzazione dell'insegnamento della logica aristotelica. Peraltro Taddeo e i suoi allievi avevano un limitato interesse, e in certi casi perfino un'opposizione, al determinismo astrologico.

Pietro d'Abano è legato alla storia dell'Università di Padova, ma ha trascorso molti anni viaggiando, anche in Oriente, a Costantinopoli; dopo alcuni anni di studio a Parigi torna a insegnare a Padova nel 1306 o 1307. La sua opera più nota è il*Conciliator*, una

sintesi filosofica e medica delle posizioni di diversi autori su singole*quaestiones*. Ma i suoi scritti sono notevoli soprattutto per l'aprirsi del sapere medico ad altre pratiche e discipline scientifiche: la logica; l'astrologia e l'astronomia; la magia. Egli pratica l'astrologia a diversi livelli: si interessa delle natività (oroscopi personali); studia il rapporto tra i giorni cosiddetti critici, e dunque l'insorgere e il decorso delle patologie, e la somministrazione delle terapie, in connessione con la configurazione dei corpi celesti; diviene celebre per le sue avanzate conoscenze astronomiche. Padova viene così configurandosi come un centro di diffusione del sapere astronomico-astrologico, diversamente, come si è visto, da centri come Bologna, dove prevalgono invece le preoccupazioni pratico-mediche e didattiche. L'interesse di Pietro d'Abano per la farmacologia e la terapia si rivolge anche alla fabbricazione di amuleti; la sua ortodossia viene più volte messa in dubbio, e in un certo senso la sua figura si colloca sulla linea di rivalutazione naturalistica della magia, intesa come un sapere operativo, sviluppata poi con successo nella filosofia italiana del Rinascimento.

La pratica oltre l'università

Naturalmente non esiste solo il mondo delleuniversità e dell'alta cultura medica. Così come ai testi in latino si accompagna una produzione di testi in vernacolo, più o meno ricca a seconda delle regioni e della cronologia considerata, molti curanti acquisiscono le loro tecniche attraverso una trasmissione informale, a bottega o in famiglia, ed esistono la cura nei contesti più vari, dalla famiglia al vicinato, dalle aree rurali ai monasteri e conventi. Accanto a una medicina "di lettori" di testi latini (D. Jacquart), portata a interpretare e a frammentare i testi, accanto cioè alla medicina "dei physici", si sviluppa una vivace e ricca pratica che è ancora per certi versi poco conosciuta, gestita da attori, come le donne, tradizionalmente poco visibili nella documentazione ufficiale. Le donne, come è stato dimostrato da Monica Green, non si limitano infatti a prestare aiuto ad altre donne, a trattare cioè casi ostetrici o ginecologici; in molti casi documentati – ad esempio a Salerno nel XI-XII secolo, o a Firenze e nel Regno d'Aragona nel periodo successivo – le donne possono esercitare in proprio il mestiere della cura, e fregiarsi del titolo di*medicae*.

In generale, e questa considerazione vale tanto per i*physici*quanto per i chirurghi, la pratica poteva essere molto più remunerativa dell'insegnamento, e di solito lo accompagnava, consentendo ad alcuni medici "di eccellenza" di mantenere, insieme alla cattedra universitaria, un'ampia clientela. Il medico fisico diviene in questo periodo un esperto cui si richiedono – e si pagano –*expertises*in campi contigui alla medicina, in discipline o saperi, come l'astrologia o la determinazione della costituzione individuale, che il medico ha appreso all'università; ma si richiedono al medico anche*expertises*in quelle discipline, come la magia o la fabbricazione di talismani, che sono più facilmente trasmesse attraverso canali extrauniversitari. Benché solo una parte ristretta della popolazione possa pagarsi una cura, l'accesso alla medicina non è limitato quanto si potrebbe pensare, e l'offerta di cura è differenziata e in continua crescita, almeno fino alla cesura rappresentata dall'epidemia di peste del 1347-48. Benché fino a quella data in molte zone d'Europa i*physici*in possesso di un titolo universitario scarseggino, per ovvi motivi di distanza dai centri universitari, e benché sia piuttosto difficile valutare realisticamente la proporzione fra il numero di abitanti e la quantità di curanti, i dati disponibili per alcune zone dove la documentazione è più abbondante, o almeno più studiata, come Firenze, il Regno d'Aragona o la Francia, mostrano una situazione di presenza omogenea dei curanti, e una loro distribuzione sul territorio non dissimile da quella del periodo rinascimentale.

I medici sono in gran parte laici, specialmente in Italia, anche se nella stragrande maggioranza professano la religione cristiana; nelle zone confinanti con i domini islamici si osserva la presenza di pochi curanti di questa religione, perlopiù adibiti a mansioni umili, in contrasto con la valutazione positiva della cultura medica islamica. Molto più attivi, e fino al primo Trecento comunemente accettati come curanti anche dei cristiani, sono i medici ebrei, che tuttavia nel corso del secolo conoscono una certa limitazione e contrazione delle loro attività a causa e in nome dell'ortodossia religiosa.

In ogni caso, i medici e gli altri curanti sanno sfruttare le opportunità di miglioramento di status professionale e sociale offerte dalla pratica medica e dalla frequentazione delle élites. Si sviluppa così, almeno per la classe superiore dei curanti, cioè i physici e i chirurghi, una deontologia ricalcata, con non poche novità, sui testi antichi, in particolare ippocratici, e incentrata sul rapporto di confidenza con il paziente e sui modi per ottenerne e conservarne la fiducia. Le tariffe dei curanti variano in modo significativo, anche all'interno della stessa professione, ed esistono già "contratti di guarigione". Il legame tra medico e paziente non si gioca solo a livello individuale, ma, come e più che nella tarda Antichità, i medici possono essere ingaggiati con contratti di diverso tipo dalle città o dalle comunità. Il nuovo ruolo attribuito ai medici*physici*nella cura del pubblico nelle città si riflette in alcuni mutamenti che investono il governo della sanità pubblica, come nel caso della medicalizzazione della lebbra, fino ad allora considerata piuttosto come il contrassegno di una impurità morale, o in quella della nuova fondazione e organizzazione di ospedali, intesi non più solo come ospizi per poveri e pellegrini, ma come luogo di ricovero e trattamento degli infermi.

Naturalmente molti medici lavorano presso le corti, reali o nobiliari o dell'alta prelatura, divenendo parte integrante del seguito delle persone di distinzione, dove conservano uno statuto intermedio (non servi né semplici consiglieri) riflesso nella trattatistica sulle corti. Il rapporto più stretto e di fiducia con il paziente, nonché l'importanza attribuita al controllo delle*res non naturales*e alla medicina preventiva, danno origine a un genere di scrittura scientifica destinato a una fortuna secolare, quello dei*consilia*, e dei*regimina*, scritti dai medici per i loro pazienti. Più o meno personalizzati, gli scritti destinati a guidare il paziente nella vita quotidiana ma anche in caso di eventi eccezionali, quali viaggi o malattie, ci dicono molto delle relazioni tra il medico e il paziente ma anche e soprattutto di quelle con la rete dei colleghi. Allo stesso tempo, questi scritti mettono in luce l'importanza rivestita dalle questioni di reputazione – individuale, professionale – nell'affermarsi del medico sulla scena sociale. Almeno in ambito chirurgico, ma non solo, sembra si vadano distinguendo uno stile francese, che non prevede*consilia in absentia*, e che dunque accentua l'importanza della visita e dell'intervento diretto sul paziente, e uno stile italiano, che invece prevede la possibiltà che il medico dia pareri anche senza aver incontrato il malato. In questo modo in Italia i consilia diventano generi di scrittura, forme letterarie, e restano appannaggio dei medici che li usano perlopiù per malattie croniche o a decorso lento, divenendo dei*consulti*, dei pareri espressi per via epistolare.

La chirurgia razionale

Nonostante l'età della scolastica sia normalmente considerata come un'epoca di trionfo del sapere teorico e astratto, alcune delle maggiori innovazioni di questo periodo, anche sul piano metodologico, si devono allo sviluppo e al rinnovamento della chirurgia. La medicina e la chirurgia sono le due sole pratiche mediche per la quali si possa parlare di

un'esclusività occupazionale: coloro che le praticano di solito non svolgono altre professioni. La chirurgia è generalista, con l'eccezione della dentistica, riservata a praticanti specializzati. Intorno al 1300, secondo Pietro d'Abano, si afferma un leitmotiv, destinato a essere ripreso in seguito, quello della maggiore certezza della chirurgia rispetto alle altre branche della medicina. L'emergere di una generazione di chirurghi "educati e ambiziosi" è una novità molto significativa (N. Siraisi), così come il fatto che la chirurgia sia trattata a parte in testi dedicati esclusivamente a questo argomento. Si tratta qui di un sapere con una forte impronta teorica, non solo di un insieme di tecniche manuali; e si tratta di un sapere che nelle università gode di un certo riguardo, che in seguito andrà perduto.

Ispirata dalle numerose traduzioni di testi effettuate tra il XIII e il XIV secolo, la chirurgia colta è al principio soprattutto italiana: Ruggero di Frugardo è attivo a Parma intorno al 1170, e produce un testo che illustra interventi pratici, e che viene soppiantato solo da un manuale di grandissima fortuna, diffuso ovunque, la*Rolandina*di Rolando da Parma, suo allievo: ma si tratta in realtà di un'edizione commentata della stessa*Practica Chirurgiae*di Ruggero. Seguono Bruno da Longoburgo, un calabrese attivo a Padova intorno al 1250; e, negli stessi anni, Teodorico Borgognoni, di Lucca, attivo a Bologna. Ancora a Bologna – ma non solo – lavora Guglielmo da Saliceto, la cui*Chirurgia*nelle due versioni del 1258 e del 1275, è sostituita nell'uso comune solo da successive opere francesi. Il maestro Lanfranco da Milano, autore di una*Chirurgia magna*(1296) si trasferisce infatti a Parigi a fine secolo, portandovi il sapere chirurgico italiano. Henri de Mondeville scrive il primo testo di chirurgia in francese. E sempre in Francia viene elaborato il nuovo, e per molti versi definitivo, testo di riferimento per l'arte chirurgica, l'Inventarium sive Chirurgia Magna (1363) di Guy de Chauliac. Secondo uno dei suoi maggiori interpreti l'opera, ancora in uso fino al Settecento, "segna la fine della medicina medievale – nel doppio senso di completamento e di conclusione" (M.R. McVaugh). Guy de Chauliac aveva studiato a Montpellier, si era formato a Bologna, si era distinto come medico dei papi ad Avignone.

Negli anni che precedono la peste del 1348 si osserva in gran parte d'Europa un aumento del consumo di cura, accompagnato da un atteggiamento molto realistico e "razionale" nei confronti della medicina. Accanto a una medicina di "lettori" di testi latini (D. Jacquart), portata a interpretare e a frammentare i testi, accanto cioè alla medicina dei*physici*, si sviluppa una vivace e ricca pratica che è ancora per certi versi poco conosciuta, gestita da figure tradizionalmente poco visibili nella documentazione scritta, come le donne o i semplici curanti. Nonostante non vi siano conflitti particolarmente aspri fra i curanti, la medicina colta riesce a stabilirsi e a far valere le proprie ragioni, anche se non ad affermare completamente la propria preminenza nel mercato della cura. Il successo della medicina colta e universitaria, inoltre, non sembra tanto dovuto ai suoi praticanti/rappresentanti, ma agli stessi pazienti, che si trovano in prima fila nel promuoverne le ragioni e nel fondare il sistema di controllo e di licenze che li vede protagonisti.

Il caso, studiato da Michael McVaugh, della pratica medica nel Regno d'Aragona prima della peste, è tanto più significativo in quanto la documentazione conservata negli archivi è molto ricca, e consente non solo un paragone tra le città e le zone meno abitate della regione spagnola, ma anche una comparazione con altre zone d'Europa. A fruire dei servizi della medicina non è solo la famiglia reale aragonese, e a fornire cure non sono solo i*physici*e i chirurghi, ma anche una varietà di barbieri e speziali: lo testimonia la diffusione del termine "medico" (*metge*), usato nel senso generico di curante. Anche coloro che sembrerebbero esclusi da un mercato che incomincia a privilegiare l'educazione formale in

medicina risentono dunque in maniera benefica dell'ampliarsi del pubblico dei "consumatori di salute". Nel regno si verifica un aumento nel numero di curanti fino circa al 1330, quando la proporzione con la popolazione declina insieme all'economia (non solo, ma soprattutto, nelle città). Particolarmente interessante è la lenta transizione verso un sistema di licenze incentrate sulla preminenza del*physicus*: iniziato alla fine del Duecento, il processo appare completato intorno al 1330. La preminenza della medicina colta è testimoniata anche dai testi in circolazione: si leggono molto Avicenna e Teodorico Borgognoni, autore di opere chirurgiche.

Magia e astrologia

Infine, c'è da sottolineare che in molti casi le pratiche di cura e le pratiche magiche non sono chiaramente distinte. La magia, o forme di pensiero magico riguardanti la malattia e la cura, sono del resto vive in tutta Europa, e non certo limitate a settori marginali della popolazione e della cultura. Gli oroscopi appartengono a un genere contiguo a quello dei*consilia*, e come ha sottolineato Nancy Siraisi, non tutti gli astrologi sono medici, ma molti medici praticano l'astrologia. I confini tra teoria e pratica astrologica e filosofia naturale sono molto incerti e fluidi (come è evidente nello studio dell'influenza dei pianeti sulle stagioni o nel calcolo dei giorni critici e dei "mesi medici"), e sia i medici che gli astrologi sono interessati alla questione della prognosi. Nonostante ciò, alcuni precisi limiti attinenti alla commistione tra medicina, astrologia e magia vanno rispettati: il medico Cecco d'Ascoli nel 1327 viene condannato e arso vivo come eretico, con l'accusa di avere insegnato un'astrologia deterministica e di aver praticato la necromanzia.

Riconducibile a radici antropologiche profonde è il fenomeno dei "re taumaturghi" che, analizzato da Marc Bloch in un suo studio ormai classico, resta uno dei capitoli più affascinanti dell'intersezione fra mentalità e credenze in merito alle malattie, al sacro e alla sfera politica. A partire dall'XI secolo, ma con una decisa accentuazione nei secoli successivi, e fino al Rinascimento – la credenza non viene comunque abbandonata prima della fine dell'*ancien régime*– in Francia e in Inghilterra si afferma una ritualità incentrata sulla guarigione miracolosa, da parte del sovrano legittimo, dei malati di scrofole (rigonfiamenti delle ghiandole, in particolare del collo, che potevano essere di origine tubercolare). Il re cura, dettaglio non secondario, attraverso il contatto delle mani, dunque con un gesto affine a quello del chirurgo, e distante dal sapere intellettuale del medico.

Dimensioni socio-culturali della peste

di Maria Conforti e Valentina Gazzaniga

A metà Trecento, dopo un periodo di relativo benessere, la vita delle popolazioni di tutta l'Europa è sconvolta da una catastrofe epidemica di proporzioni inaudite, che ha effetti profondi non solo a livello demografico, economico e sociale, ma anche sulle mentalità, sull'arte e sulla letteratura, e naturalmente sul sapere e sulla pratica medica. La peste – il nome "nera" è attestato solo dal Seicento, ma probabilmente risale a un periodo precedente – era una malattia solo relativamente nuova, ma poiché si era persa memoria delle epidemie della tarda Antichità, l'effetto che ebbe fu tanto più impressionante per coloro che vi assistettero. Negli ultimi secoli dell'Impero romano, infatti, si erano verificate poussées, come la celebre "febbre Antonina", di cui per altro si discute il carattere; fu probabilmente una forma difterica.

Negli ultimi anni si è aperto un vivace dibattito sul reale carattere delle epidemie di peste europee, in particolare di quella del 1348; benché sia stata avanzata (da S.K. Cohn) l'ipotesi che sia in questo caso, come in altri successivi, la malattia non corrisponda a quella che oggi conosciamo come peste, e che è causata dal bacillo Yersinia pestis, non si sono raggiunti risultati definitivi di tipo paleopatologico, cioè verificati sperimentalmente su resti umani. La spiegazione generalmente accettata per il 1348 è che i sintomi descritti dai contemporanei, così come l'andamento dell'epidemia sul territorio e la sua stagionalità, corrispondano a un misto delle diverse forme di peste. La sola certezza che oggi abbiamo è che la mortalità è stata altissima: nel giro di pochi anni – dalla fine del 1347 al 1350 circa – considerando la diffusione in aree più o meno lontane dai primitivi focolai di infezione, la peste uccide da un quinto a un quarto della popolazione totale europea. Si tratta solo di una media, che tiene insieme i dati sulle aree (come la Toscana) dove l'epidemia riduce la popolazione di circa il 50 percento, e le poche zone risparmiate, come la Polonia, la Boemia o i Paesi Bassi.

Una prima grave epidemia di peste, proveniente dall'Asia e che colpì duramente Costantinopoli, si era verificata nel 542 sotto il regno dell'imperatore Giustiniano da cui prese il nome di "peste di Giustiniano". Dopo circa un millennio di latenza, la malattia colpisce negli anni Quaranta del Trecento, ancora una volta provenendo da Oriente. Benché l'Europa stia attraversando un periodo di relativo declino dopo il boom economico e demografico del Duecento e del primo Trecento, cui sono stati connessi fenomeni di carestia e di malnutrizione di alcune fasce della popolazione, la peste è di fatto una malattia veicolata dalla ricchezza di traffici e attività commerciali che collegano i porti del Mediterraneo con le più remote località del continente. Il percorso della malattia coincide in maniera impressionante con i percorsi dei commerci, in particolare quelli marittimi, e ne consente una ricostruzione. In questo senso, la peste del Trecento è una malattia "del benessere", connessa allo spostamento di popolazioni e merci, a un generale incremento della popolazione e a fenomeni, come l'urbanizzazione, normalmente considerati uno specchio del miglioramento delle condizioni di vita.

La peste arriva in Sicilia, a Messina, su una nave genovese proveniente da Oriente, probabilmente da Caffa; ne sono immediatamente colpiti i porti italiani, in particolare, oltre alla Sicilia, Genova e Venezia. Risalendo via mare e via terra verso nord, giunge in Inghilterra, attraversa la Germania e si propaga fino al Baltico e alla Russia, diventando in

pochi mesi una pandemia. Inizialmente limitata alle città di mare, la malattia colpisce duramente anche l'entroterra, come nel caso di Firenze o di Siena. In Francia e in Renania l'epidemia risale il corso dei fiumi, anch'essi importanti vie commerciali. Di fronte alla catastrofe, le autorità civili si sforzano di prendere misure adeguate, rivelando in emergenza la presenza di reti sociali e organizzative sofisticate. Quasi tutte basate sull'osservazione del meccanismo del contagio, le misure messe in atto si rivelano però sostanzialmente inefficaci: risale solo al 1377 la prima organizzazione per la quarantena, a Dubrovnik. Ciò nonostante, emerge dalla documentazione l'interesse per la salvaguardia della salute dei cittadini, evidentemente già percepita come un bene primario.

Come reagiscono i medici di fronte alla peste? Il luogo comune, accentuato dallo scetticismo nei confronti della medicina che è stato una delle conseguenze dell'epidemia, vuole che i medici siano nella maggior parte fuggiti di fronte alla malattia. La realtà è più complessa, e in molti casi medici e curanti muoiono nell'esercizio delle loro funzioni. La stessa sfiducia nella classe medica è limitata, come dimostrano i trattati scritti per il largo pubblico o episodi come quello di Filippo VI di Francia, che di fronte al diffondersi dell'epidemia chiede un parere esperto ai maestri della facoltà medica di Parigi, ottenendone un*compendium de epidemia*, reso pubblico nel 1348. Più interessante, probabilmente, è esaminare l'influenza che la peste ha sul sapere e sulla pratica medica. Anche in questo caso un luogo comune storiografico vuole che la ricca trattatistica prodotta sulla peste sia sostanzialmente priva di interesse, ripetitiva e piena di antiquate superstizioni. Basterebbe un solo esempio a provare il contrario: Guy de Chauliac, medico alla corte papale di Avignone, riconosce rapidamente l'esistenza delle due forme, polmonare e bubbonica, della malattia.

L'interesse dei medici universitari è rivolto a individuare le cause naturali della malattia e della sua diffusione, nonché il suo preciso quadro sintomatologico. Se in generale si concorda sulla causa prima, la divinità e la sua ira nei confronti delle popolazioni di peccatori, i trattati tendono però a concentrarsi sulle cause seconde, di stretta pertinenza medica. Nonostante si tengano in gran conto anche influenze celesti-astrologiche, la causa prossima della malattia è, per la maggior parte dei medici, "terrestre", cioè dovuta a cambiamenti d'aria – ad esempio l'emergere dalle viscere della terra di un miasma potentissimo, veicolato dagli umori putrefatti, e contagiosi, causati nei singoli individui. La spiegazione aerista non esclude del tutto, almeno in questo periodo, quella contagionista e i due modelli tendono piuttosto a essere giustapposti. I medici universitari medievali considerano l'insorgenza della malattia dovuta al miasma, e il successivo diffondersi del contagio al diffondersi del veleno e della corruzione: dunque due stadi successivi del medesimo processo.

Ma la medicina non è in definitiva in grado di offrire né una spiegazione eziopatogenetica convincente, in accordo con i fenomeni e i sintomi osservati, né forme di terapia efficaci. I rimedi principali sono la flebotomia e i cauteri applicati ai bubboni, nonché alcune prescrizioni farmacologiche. La maggior parte delle prescrizioni, in accordo con una medicina incentrata, come si è visto, sul controllo delle*res non naturales*, è di tipo preventivo.

Sul piano della mentalità la peste produce una catastrofe paragonabile a quella demografica. Il "disordine morale" cui è attribuita l'epidemia, e la decisione divina di inviarla, restano nella trattatistica sulla peste e nell'immaginario comune come causa primaria del suo insorgere almeno fino alla metà del XVIII secolo. L'insistenza su temi di

morte nella cultura, nell'arte e nella letteratura europea, il riemergere di temi apocalittici che negli ultimi secoli erano stati accantonati dalla culturalaica del primo Trecento, sono fenomeni generalizzati. Più grave e inquietante, specialmente se proiettato sul lungo periodo, è il tentativo di individuare "avvelenatori" che avrebbero diffuso volontariamente il veleno della peste. La ricerca del capro espiatorio, individuato in una minoranza della popolazione, cui si attribuscono comportamenti devianti e dunque colpevoli, è una caratteristica ricorrente delle pandemie contagiose e ha colpito società, anche molto evolute, in epoche diverse. Nel Trecento il ruolo degli untori viene attribuito – in Francia meridionale e specialmente in Germania – agli ebrei e in misura minore ai lebbrosi, che sono stati da poco sottratti all'ambiguo status di "impuri" per diventare oggetto di studi e attenzione medica. Massacri di ebrei si verificano in molte città e centri minori, intrecciandosi a fenomeni di religiosità penitenziale estrema, come quella dei Flagellanti, gruppi di fedeli itineranti che organizzano cerimonie di autolesionismo collettivo di grande successo nell'atmosfera cupa indotta dall'epidemia. Le autorità ecclesiastiche e quelle civili e politiche prendono generalmente posizioni molto dure sia nei confronti dei penitenti e battenti che dei massacratori degli ebrei, senza però riuscire a controllarli in modo efficace. Nonostante l'emergere di questo lato oscuro, nella maggior parte dei casi documentati la "vita civile" continua ostinatamente, e i fenomeni di allentamento dei vincoli familiari e comunitari, descritti da diversi testimoni, sono relativamente di breve durata, rivelando un tessuto sociale di notevole compattezza. Gli effetti della peste sul piano dei comportamenti demografici – strategie matrimoniali, riproduttive, di trasmissione del patrimonio – sono di grande importanza nel determinare la "rinascita" del secolo e mezzo che la segue.

Bibliografia

Tra Oriente e Occidente: la medicina del Medioevo

Il cristianesimo e la medicina

Brown P., *The Body and Society: Men, Women, and Sexual Renunciation in Early Christianity*, Columbia University Press, 1998.
Horden P., *The Earliest Hospitals in Byzantium, Western Europe and Islam*, “Journal of Interdisciplinary History”, 35.3, 2005.
Miller T. S., *The birth of the hospital in the Byzantine Empire*, Baltimore and London, Johns Hopkins University Press, 1997 (I ed. 1985).
Momigliano A., *Il conflitto tra paganesimo e Cristianesimo nel secolo IV*, in Id. (a cura di), *Saggi sul IV secolo*, Torino, Einaudi, 1975.
Temkin O., *Hippocrates in a world of Pagans and Christians*, Baltimore, The Johns Hopkins University Press, 1991.
Temkin O., *Galenism. Rise and Decline of a medical Philosophy*, Ithaca and London, Cornell University Press, 1973.

Da Occidente a Oriente: la medicina bizantina e araba

Beccaria A., *Sulle tracce di un antico canone di Ippocrate e di Galeno*, “Italia Medievale e Umanistica”, 1961.
Dols M.W., *The Origins of the Islamic Hospital: Myth and Reality*, “Bulletin of the History of Medicine”, 1987.
Garzya A. (a cura di), *Medici bizantini*, Torino, Utet, 2006.
Nutton V., *From Galen to Alexander*, in *Symposium on Byzantine Medicine*, Washington, Dumbarton Oaks Papers, 1985.
Symposium on Byzantine Medicine, Washington, Dumbarton Oaks Papers, vol. 38, 1984.
Savage-Smith E., *Attitudes towards dissection in Medieval Islam*, “Journal of the History of Medicine”, 1994.
Savage-Smith E., *The Practice of Surgery in Islamic Lands: Myth and Reality*, “Social History of Medicine”, 2000.
Temkin O., *Byzantine Medicine: Tradition and Empiricism, in Symposium on Byzantine Medicine*, Washington, Dumbarton Oaks Papers, 1984.
Ullmann M., *Die Medizin in Islam*, Leiden-Köln, Handbuch der Orientalitik, 1970.

Tra Oriente e Occidente: la medicina nell’alto Medioevo

Agrimi J., Crisciani C., *Carità e assistenza nella civiltà cristiana medievale*, in Grmek M. (a cura di), *Storia del pensiero medico occidentale, vol. I, Antichità e Medioevo*, Bari-Roma, Laterza, 1993.
Burnett C., Jacquart D. (a cura di), *Constantine the African and ‘Alī Ibn al-’Abbās al-Mağūsī. The Pantegni and related texts*, ed. by , Leiden, Brill, 1994.
Jacquart D., *À l’aube de la Renaissance médicale des XI-XII- siècles: L’Isagoge Iohannitii et son traducteur*, in Ead, *La science médicale occidentale entre deux renaissances (XII-XV siècles)*, Londra, Variorum Reprints, 1997, I.
Jacquart D., *The Introduction of Arabic Medicine into the West*, ivi, III.
Jacquart D., *“Theorica” et “Practica” dans l’enseignement de la médecine à Salerne au XII siècle*, ivi, VII.
Kristeller P.O., *Studi sulla scuola Medica Salernitana*, Napoli, Istituto italiano per gli studi filosofici, 1986.

Scuole, maestri e pratica nel tardo Medioevo
Bylebyl J.J., *The medical meaning of physica*, Osiris, 2nd series, vol.6, Renaissance Medical Learning: Evolution of a tradition, 1990.
Pesenti T., *Arti e medicina: la formazione del curriculum medico*, in Gargan L., Limone O. (a cura di), *Luoghi e metodi di insegnamento nell'Italia medievale (secoli XII-XIV)*. *Atti del Convegno Internazionale di studi*, Galatina, Congedo, 1989.
Siraisi N., *Medieval and early Renaissance medicine: an introduction to knowledge and practice*, The University of Chicago Press, 1990.
Siraisi N., *Taddeo Alderotti and his pupils*, Princeton Univeristy Press, 1981.

Dimensioni socio-culturali della peste
Arrizabalaga J., *Facing the Black Death: perceptions and reactions of university medical Practitioners*, in Ballester L.G., *Practical Medicine from Salerno to the Black Death*, Cambridge University Press, 1994.
Biraben J.N., *Les hommes et la peste en France et dans les Pays européens et mediterranéens*, Parigi, EHESS - Centre des recherches historiques, 1975.

Il Rinascimento della medicina

Antichi testi, nuova medicina

di Maria Conforti e Valentina Gazzaniga

Tradizioni e scoperte di nuove fonti antiche

La medicina del XV secolo, e in particolare quella italiana, è stata in molti sensi una nuova e diversa "esperienza del passato" (G. Ferrari). La filologia umanistica, con i suoi metodi e i suoi strumenti, si estende a ogni ambito del sapere, realizzando un cambiamento di prospettiva che ci appare oggi del tutto contradditorio, essendo basato su una restituzione e rilettura di testi antichi che i secoli precedenti – pur ricchi di riferimenti al passato – non avevano conosciuto. La medicina, come si è visto, è stata nel corso del Medioevo un sapere per molti versi dominato dalla dimensione testuale, nel quale mutamenti profondi della pratica e riorganizzazioni delle conoscenze si sono legati oltre che ai mutamenti geopolitici di lungo periodo, anche alla ripresa di testi del passato, e in particolare dell'Antichità.

Ciò che caratterizza il XV secolo è però la nuova consapevolezza che leggere e tradurre testi, e rintracciarne il senso profondo, non è un'operazione meccanica o semplice, e che i fatti elencati, illustrati e descritti nei testi antichi e risalenti a età passate vanno confrontati non solo con altri testi, ma anche con fatti e dati di esperienza. Per molti secoli i medici erano stati i filosofi naturali più esposti alla complessità del dato concreto: la medicina e la cura sono saperi e pratiche nei quali l'esperienza del reale era stata una pietra di paragone inevitabile su cui articolare il sapere canonico. Tuttavia i medici del periodo umanistico sono i primi a possedere la consapevolezza di vivere in un'epoca di novità, anche se questa novità consiste soprattutto in un recupero di testi antichi e delle loro "verità". Uno dei massimi rappresentanti di questo atteggiamento nuovo è il medico vicentino Niccolò Leoniceno, un ottimo grecista e il protagonista italiano della "rinascita" di Galeno. Leoniceno insegna per sessant'anni a Ferrrara, contribuendo a fare di questa università, per un periodo relativamente breve, uno dei centri italiani dell'Umanesimo medico e scientifico. Egli aveva però studiato a Padova, nello studium che era divenuto, nel Quattrocento, il più importante d'Europa per gli studi medici, anche grazie all'accorta politica veneziana, sotto la cui giurisdizione l'istituzione passa all'inizio del XVI secolo. Padova accoglie studiosi di gran valore: nel Rinascimento la mobilità dei professori è altissima, e le università fanno a gara nel disputarsi i migliori, che consentono poi di attirare un gran numero di studenti provenienti dalle diverse "nazioni" europee. Leoniceno insiste soprattutto su un recupero accurato e critico delle fonti greche della medicina, a suo parere già fraintese dalla cultura latina. Autore di opere di embriologia e di critica testuale, Leoniceno interpreta le opere galeniche sullo sfondo della tradizione aristotelica, avvalendosi anche dello studio dei commentatori più tardi, quali Temistio e Simplicio. La vastità della sua cultura, maanche la specializzazione dei suoi interessi, sono dimostrati dalla sua biblioteca, ricca di opere della cultura umanistica italiana (D. Mugnai Carrara). Tuttavia la sua personalità non può essere compresa se non sullo sfondo del riavvicinamento tra il mondo latino e quello bizantino, che ha il suo culmine, a metà secolo, nell'effimera riconciliazione tra le chiese d'Oriente e d'Occidente, nella caduta di Costantinopoli e nell'arrivo, soprattutto in Italia, dei dotti di lingua e di cultura greca.

La retorica della "rinascita" che percorre i testi scientifici e medici di questo periodo, e

il loro ostentato classicismo, si concretizzano così in un attacco violento contro la cultura dell'immediato passato, la scolastica medica del Due e Trecento, e più ancora contro la cultura araba. Il mutamento di clima non viene registrato se non molto lentamente dai*curricula*universitari, nei quali il*Canon*di Avicenna e i testi dell'*Articella*non perdono la posizione di privilegio di cui godevano. Nonostante ciò, la cultura medica araba e quella latina che l'aveva tradotta in Occidente sono considerate dagli autori più aggiornati di questo periodo come barbare e decadenti; lo sforzo di scrivere in un buon latino, e di andare direttamente alle fonti mediche greche, è leggibile fin nei titoli dei lavori e nella terminologia utilizzata.

Alla fine del secolo la rivoluzione comunicativa e materiale della stampa a caratteri mobili, inventata in area renana e rapidamente diffusasi nel continente, e in particolare in Italia, ridefinisce le possibilità di trasmissione della cultura medico-scientifica. La discussione sul ruolo della stampa nel movimento che è stato definito della "rivoluzione scientifica" è ancora aperta e, anche se sembra poco persuasiva la tesi secondo la quale la prima sarebbe la causa diretta della seconda (E. Eisenstein), è indubbio che la stampa incoraggia, sul lungo periodo, una stabilità e una ripetibilità testuale, nonché una diffusione capillare delle opere scritte, cui neppure l'altissima capacità artigianale della produzione di manoscritti del Tre e Quattrocento possono tenere testa. Tra i primi testi medici pubblicati, non sorprendentemente, vi è l'*Articella*, la cui diffusione nelle università garantisce agli stampatori un affare sicuro.

Galeno e Ippocrate nel Rinascimento

L'invenzione dei caratteri mobili a stampa permette certamente, dalla fine del XV secolo, una più ampia diffusione del sapere antico, e particolarmente delle conoscenze scientifiche e mediche, attraverso la pubblicazione delle opere dei maggiori autori di medicina del mondo greco e romano; se, infatti, gran parte degli autori pubblicati entro la metà del XVI secolo sono "nuovi" rappresentanti dei settori più avanzati di ricerca – anatomia e medicina clinica tra gli altri – il Cinquecento può essere indicato come il secolo in cui le opere dei grandi classici della medicina, soprattutto Ippocrate e Galeno, incontrano una fortuna rinnovata sul mercato editoriale, diventando parte centrale nella costituzione delle grandi biblioteche pubbliche e private del primo evo moderno.

A disposizione degli studiosi c'è oggi un'enorme quantità di dati, che consentono di tracciare e approfondire la storia della composizione materiale di queste edizioni e permettono di seguire i percorsi dei manoscritti medici consultati, comperati o prestati nelle biblioteche pubbliche e private di mezza Europa; è possibile, attraverso la storia del libro a stampa e del supporto materiale in genere, entrare all'interno delle dinamiche tra editori, medici, pubblico colto e filologi, conoscere i contatti e gli scambi tra questi ultimi e gli stampatori, vedere in tutte le sue fasi la composizione di un'edizione critica, dalla "riscoperta" del testo antico e quindi dalla sua prima divulgazione al grande pubblico, alla fase di controllo sulla tradizione manoscritta e sulle altre edizioni, alla costituzione del testo "definitivo". Ippocrate e Galeno sono tra i protagonisti principali della rinascita dell'antico nel Cinquecento, anche se, come si è detto, non lo sono in modo esclusivo, perché i loro editori si sono occupati, negli stessi anni e con la stessa intensità, anche degli autori bizantini, Oribasio e Paolo di Egina tra gli altri, o del celeberrimo Celso, tutti percepiti come fonti indispensabili per la ricostituzione di un'unità concettuale della medicina, andata perduta durante i secoli del Medioevo arabo ed occidentale. La critica ovunque diffusa è, infatti, quella della non fedeltà dei manoscritti e dei commenti

medievali al testo antico; lo sforzo condiviso, allora è quello di restituire alle parole di Ippocrate e Galeno l'originario senso e la giusta collocazione dottrinaria.

I libri di Ippocrate erano presenti in poche edizioni a stampa alla fine del Quattrocento, principalmente rappresentate dagli*Aforismi*e dal trattato*De natura hominis*. Esse compaiono, in traduzione latina completa, ad opera di Marco Fabio Calvo a Roma, nel 1525. L'edizione veneziana in greco, stampata nella bottega di Aldo Manuzio, cui si devono alcune delle edizioni di autori antichi di maggior pregio nel Cinquecento, compare appena un anno dopo, nel 1526. L'edizione aldina, come era già accaduto con quella di Galeno, prevede il coinvolgimento di personaggi di spicco della medicina e della scienza del tempo, come Georg Bauer, noto col nome di Agricola, formatosi alla scuola di medicina bolognese sotto la guida di Jacopo Berengario da Carpi. Quest'edizione, priva come tutte le aldine di note e di commenti, rispecchia bene l'ideale editoriale di Aldo Manuzio, convinto sostenitore che la rinascita degli studi sarebbe passata attraverso la conoscenza della matematica e della medicina greca; essa porta per la prima volta alla conoscenza di un vasto pubblico dotto alcune opere sconosciute di Ippocrate e viene rivista a distanza di dodici anni a Basilea da Hieronimus Froben, con le correzioni di Janus Cornarius. Un'altra edizione ippocratica compare, sempre nel 1526, a Basilea, per i tipi dell'importante stampatore Andreas Cratander; essa è un insieme di traduzioni latine di autori vari, alcune più antiche, come quelle di Niccolò Leoniceno, altre più recenti; nel 1528 compare la versione di Girolamo Mercuriale, stesa a partire dall'edizione di Froben del 1538, con integrazioni dovute alla possibilità da parte di Mercuriale di accedere e di consultare nuovi manoscritti. Nel 1546, sempre Froben a Basilea pubblica la traduzione latina, dall'edizione greca del 1538 con integrazioni e correzioni. Nel 1595 esce un'edizione con il testo nelle due lingue, con la parte greca sostanzialmente fedele, la parte latina rivista e rimaneggiata dal traduttore, il medico Anuce Foes, cui già si doveva un'edizione delle opere ippocratiche apparsa a Francoforte nel 1588. Girolamo Mercuriale, tra il 1583 e il 1588, tenta una classificazione e attribuzione dei trattati ippocratici nella sua opera*Censura*, in cui l'autenticità dei lavori di Ippocrate viene giudicata in base allo stile, alla*gravitas*e ai concetti in essi espressi; alla*Censura*segue l'edizione completa delle opere ippocratiche nel 1588.

Le prime traduzioni o edizioni greche di Ippocrate hanno, però, un seguito minore e un successo inferiore rispetto alle opere di Galeno; Ippocrate viene, infatti, inizialmente percepito come un autore "oscuro", a causa del suo essere conciso e sintetico, soprattutto rispetto a Galeno, autore molto più prolisso, la cui opera, ricca di spiegazioni e di particolari, sembra poter essere più facilmente utilizzata nella pratica medica. La fortuna delle edizioni di Ippocrate, però, comincerà a riconquistare terreno a partire dalla metà del secolo, specialmente dal 1560, quando al maestro di Kos torna ad essere attribuito il ruolo di guida e testimone principale della medicina; la fortuna rinnovata di Ippocrate segna, in qualche modo, il ridimensionamento del galenismo, che aveva fortemente improntato di sé i primi trent'anni del Cinquecento e che andava subendo i contraccolpi della nuova medicina anatomica ma, soprattutto della medicina chimica di matrice paracelsiana.

Le opere di Galeno erano già state pubblicate a Venezia, in latino, alla fine del Quattrocento, presso Filippo Pincio, a cura di Diomede Bonardo; il lavoro di edizione era stato condotto sulla base di materiali medievali e di traduzioni dal greco e dall'arabo in latino. A questa edizione ne segue un'altra, sempre veneziana e sempre prodotta su materiali medievali, apparsa nel 1502. Queste edizioni latine di Galeno, sia quattrocentesche che cinquecentesche, hanno rivestito grande importanza nella

trasmissione del sapere greco occidentale, perché hanno reso disponibile il materiale antico ad un pubblico che, non conoscendo il greco, non avrebbe avuto possibilità di leggerlo direttamente in originale; come ha dimostrato Vivian Nutton, nelle copie dei testi che contengono sia la traduzione latina che l'edizione in lingua greca, spesso la parte che risulta materialmente più consultata dai lettori, commentata con note a margine, con appunti o segnalazioni bibliografiche, insomma studiata e annotata, è proprio quella latina.

Aldo Manuzio pubblica, invece, a Venezia, nel 1525, la prima edizione completa dell'opera di Galeno in greco, che precede di un anno la prima edizione greca di Ippocrate, stampata, come si è visto, nel 1526. L'edizione aldina di Galeno si avvantaggia, tra gli altri, della consulenza filologica ed editoriale di Agricola, John Clement, Thomas Lupset, John Caius, tra i maggiori protagonisti della scuola inglese e importanti rappresentanti dell'Umanesimo medico europeo, nonché di una pluriennale collaborazione, che risaliva alla fine del XV secolo, tra lo stampatore veneto e Niccolò Leoniceno, cui si deve la scoperta di una gran quantità di codici, fondamentali per la preparazione dell'*editio princeps*del 1526. Essa, sotto la guida di Giovanni Battista Oppizoni, rende disponibile, per la prima volta, materiali galenici nuovi di tema anatomico e chirurgico, di interesse filosofico, nonché i commentari alle opere di Ippocrate. Dal 1522, inoltre, il ramo veneziano dei Giunta, famiglia di tipografi e librai di Firenze, dà inizio al processo di stampa di nuove edizioni latine di Galeno, di eccellente qualità. Dapprima si editano ristampe di traduzioni latine medievali, poi i commentari di Galeno ad Ippocrate in vecchie e nuove traduzioni umanistiche, come accade nell'edizione giuntina del 1528; dai primi anni Quaranta, Giunta pubblica le nuove versioni di Antonio Gadaldino, con un ordine stabilito da Giovan Battista da Monte in base agli argomenti (dall'anatomia alla clinica alla botanica alla farmacologia). A queste edizioni segue quella di Girolamo Mercuriale del 1576, che utilizza materiali frammentari di diversa provenienza, ritenuti utili per comprendere parti incomplete o per segnalare varianti testuali interessanti (S. Fortuna).

Lo zelo con cui gli editori umanisti di Galeno si dedicano all'impresa di ricostruire il testo dell'autorità antica e di offrirlo a un pubblico sempre più ampio aiuta a comprendere il significato più intimo di questa spinta appassionata alla collazione di manoscritti per la produzione di edizioni a stampa. Ognuno di loro affronta viaggi continui in Europa, spese notevoli per l'acquisto di fonti manoscritte, il confronto continuo con collezionisti e appassionati, un lavoro duro di riflessione, integrazione ed emendamento dei testi; la storiografia medica e la riflessione filologica hanno messo in luce un intricatissimo e dinamico sistema di relazioni personali e istituzionali, che lega territori anche molto lontani attraverso un'attività costante. In questo processo, Galeno sembra essere l'autore prediletto e i neogalenici, lungi dall'essere percepiti come personaggi obsoleti, sono anzi spesso i rappresentanti dell'avanguardia del pensiero medico europeo. Galeno si accredita come il più attendibile commentatore di Ippocrate, certamente più fedele di quanto non sia stata la tradizione medievale e soprattutto araba, di fatto accusata di aver corrotto i testi greci, lasciando spazio a traduzioni imprecise, che tradiscono il significato originario o lo interpolano con teorie spurie e fuorvianti, o con interpretazioni di qualità scadente.

L'approccio al testo antico è dunque nel Rinascimento un approccio filologico, ma principalmente nel senso in cui ricostruire l'unità del testo perduto significa riscoprire una verità scientifica, e al limite leggerla con occhiali parzialmente rinnovati. Non è Galeno, insomma, ad aver espresso idee poco controllate o non fondate sull'osservazione della realtà, ma quello che sembra nella sua opera sbagliato o non verificabile è in realtà solo da attribuirsi a traduzioni non accurate o a veri e propri errori di lettura del testo galenico da

parte dei commentatori arabi.

La correzione e l'integrazione al testo, lungi dall'essere solo pratiche antiquarie, sono dunque percepite e divulgate come una parte integrante della storia del testo medico antico, una componente ineliminabile di un sapere di lunga durata, che ha anche importanti ricadute nella vita quotidiana del medico. Infatti, il testo originale riportato alla luce e depurato dagli errori del passato, che finivano per tradirne il pensiero, può fornire suggerimenti alla clinica e alla pratica chirurgica; alcuni medici filologi, come lo stesso Agricola o Vidus Vidius in Francia, dicono espressamente che scopo della filologia è limitare i guai prodotti da pratici incapaci di confrontarsi con il testo antico. In questo senso, la sola disponibilità dei testi di Ippocrate e Galeno in greco può non essere sufficiente, perché pochi sono i medici e i pratici che conoscono la lingua e possono accedere senza mediazione al testo; dunque, se alcuni studiosi, come Niccolò Leoniceno, non attribuiscono valore alla conoscenza degli antichi se non attraverso l'uso della lingua originaria in cui hanno scritto, per altri il testo antico rappresenta materiale "vivo" su cui riflettere e da integrare con tutti i mezzi disponibili, al di là del suo essere ricostruito in modo filologicamente ineccepibile.

Si creano, in qualche modo, due correnti di lavoro diverse, da un lato quella di coloro che, come Giovanni Manardi, John Caius, Agricola, Pontremoli, Monti, Trincavelli, resi disponibili con le edizioni aldine quasi tutti i testi poco noti di Ippocrate e Galeno, continuano il loro lavoro nel corso del Cinquecento emendando i materiali e arricchendoli costantemente di elementi nuovi, derivati dal confronto con la tradizione manoscritta. Accanto a costoro esistono anche i fautori delle versioni latine: tra loro ci sono grandi filologi come Niccolò Leoniceno, traduttore di almeno 11 opere di Galeno incaricato, due anni prima della sua morte, dal governo di Ferrara di portare a termine l'opera di traduzione dell'intero corpus delle opere galeniche, convinto che le traduzioni debbano offrire materiale accessibile e non in contraddizione con i dati dell'esperienza. Ma soprattutto i clinici e gli anatomisti credono che la versione latina, magari meno fedele ma più fruibile, sia uno strumento fondamentale attraverso cui restituire freschezza alle autorità e liberarle dalle concrezioni della tradizione medievale – questa sì percepita generalmente come corruttrice e apportatrice di errori da emendare. Ippocrate diventa così il maestro di clinica, e le malattie dei pazienti si debbono confrontare con le storie cliniche delle*Epidemie*o con quelle dei trattati ginecologici, stampati per la prima volta negli anni Venti del Cinquecento ed immediatamente resi disponibili in lingua latina anche per essere utilizzati come strumento concettuale contro il sapere empirico delle ostetriche; Galeno, a sua volta, è percepito, da autori come Giovan Battista da Monte e in genere dall'ambiente dello*studium*padovano, come un modello autoritativo, ma ricco e flessibile più dello stesso Ippocrate, e soprattutto in grado di fornire gli strumenti per migliorare la riflessione sul metodo della medicina.

Le sue opere sono lo scoglio con cui misurarsi anche nei settori innovativi, in cui ci si aspetterebbe un ricorso meno massiccio all'autorità degli antichi, come nella pratica anatomica. In realtà, anche Andrea Vesalio, tradizionalmente presentato come colui che "rompe" con la tradizione anatomica antica, è invece, nel*De humani corporis fabrica*, tutto teso a collocare le sue osservazioni personali – certamente in molti casi apportatrici di elementi di novità – all'interno del quadro teorico fornito dai trattati di Galeno, in particolare dalle*Administrationes anathomicae*, e a conciliare le sue osservazioni con il quadro teorico del teleologismo galenico e con l'idea di un ordinato e programmato fluire dei processi della natura.

Anche Ippocrate può essere utilizzato ai fini della costituzione di una medicina moderna; il trattato*Delle arie, acque e luoghi*, il primo manuale di geografia medica del mondo occidentale, serve da punto di partenza per la strutturazione della medicina metereologica, soprattutto presso la scuola di Parigi; gli studi di Rütten hanno dimostrato come anche il più "classico" dei testi ippocratici, il Giuramento, possa essere rimaneggiato per attribuire nuova forma alla deontologia del medico e per dirigerne le azioni in un senso morale rinnovato e quanta presenza esso abbia nel lavoro di grandi "padri" del Rinascimento, da Erasmo da Rotterdam a Gabriele de Zerbi, da Andrea Alciato a Thomas Linacre e a François Rabelais. Verso la fine del secolo, Girolamo Mercuriale usa Ippocrate come base di riflessione per la costituzione delle sue teorie pediatriche e per la proposta nel*De arte gymnastica*, di una medicina che sia in grado di plasmare il corpo e correggerne i difetti. I testi di Ippocrate e Galeno sono, insomma, per tutto il Cinquecento, libri vivi e contemporanei, che possono essere usati con ugual diritto per sostenere una linea teorica o per improntare l'attività pratica; essi sono trattati con tutta una variabilità di posizioni e di atteggiamenti che da un lato rendono impossibile il reperimento di un unico modo di usare e leggere i classici, dall'altro li indicano come il patrimonio comune attraverso cui leggere e affrontare le sfide della nuova medicina.

Imparare a essere medici nel Rinascimento: le università tra sapere tradizionale e innovazione

di Maria Conforti

Gli spazi e i luoghi – reali e simbolici – nei quali si esercita la medicina scientifica si diversificano e si riarticolano con l'Età Moderna; alcuni di questi, come il teatro anatomico e l'orto botanico, o l'officina "chimica", ma in una certa misura anche l'ospedale, assumono il carattere di veri e propri "laboratori", anche se ancora non sviluppati in senso strettamente scientifico-sperimentale. Le università però restano al centro del mondo complesso dell'educazione e della trasmissione del sapere medico, e fino alla prima metà del Seicento sono, in molti casi, centri di discussione vivace e avanzata e di scambio con altre discipline, come le matematiche, la logica, la botanica, la chimica. L'epicentro di questa vera e propria rivoluzione resta, per tutto il Cinquecento, l'Italia, e in particolare i centri e gli*studia*di Padova, Bologna, Ferrara, Pisa, Roma, Napoli, per non citare che i principali. L'alta mobilità dei docenti – incoraggiata dalla concorrenza tra i diversi centri – e degli studenti, la cosiddetta*peregrinatio studiorum*, che li spinge in diverse università alla ricerca dei docenti migliori, favorisce la qualità dell'insegnamento. Questa situazione di primato cessa con la Controriforma, quando per conseguire il titolo dottorale si richiede una professione di fede cattolica, e con l'affermarsi – nel corso del Seicento – di istanze "protezionistiche", se non apertamente "monopolistiche", a favore di docenti locali. La perdita degli studenti delle nazioni protestanti e il prevalere di docenti locali, insieme allo scarso interesse dimostrato dai governi dei diversi stati nei confronti del sapere scientifico e al sistema di censura messo in atto dalla Chiesa cattolica, determina un netto declino della ricerca medica e scientifica in Italia.

L'organizzazione del*curriculum*formativo varia molto poco tra il tardo Medioevo e il Settecento. La durata dei corsi prima dell'acquisizione del titolo dottorale è di circa otto anni (tra la propedeutica e la facoltà di medicina vera e propria); le lezioni sono dettate, in latino, a un pubblico di studenti che, nell'Italia del Cinquecento, proviene da tutta Europa e contribuisce a diffondere la cultura "nuova" in regioni del continente relativamente poco sviluppate sul piano culturale e a garantire una fama internazionale, e ricchi proventi, alle istituzioni della penisola. L'insegnamento impartito ai medici è strettamente connesso, specialmente in Italia, con quello, di impianto aristotelico, impartito nelle facoltà delle arti, propedeutico a quello medico. Ciò significa che la medicina è per statuto legata all'apprendimento sistematico della filosofia naturale, e che il medico ha in genere un'educazione di buon livello non solo nella propria disciplina, ma in quelle che anacronisticamente chiamiamo "scienze" – da quelle che studiano i cieli (astronomia, astrologia) alle teorie generali della terra, della materia e delle "arie" (le cosiddette*meteorae*), alla botanica, alla zoologia, alla logica. Inoltre l'assenza, o l'importanza relativamente limitata, delle facoltà di teologia nelle università italiane favorisce la discussione aperta, anche aspra, e una visione naturalistica del corpo e della natura. Il medico si pone così come il solo "dottore" che abbia competenza, oltre che sulla pratica della cura, anche sulle teorie della natura, sia nel senso delle conoscenze fattuali e osservative, sia nel senso della consapevolezza epistemologica e metodologica. Il medico umanista e rinascimentale di livello universitario è così l'interprete principale, a livello "diffuso", della trasformazione dei saperi scientifici tra Cinquecento e Seicento. La comunità dei curanti rappresenta, nell'Europa inquieta dei grandi conflitti religiosi, un

abbozzo di quella che sarà poi denominata*république des lettres*: una comunità di uguali tenuta insieme da scambi di corrispondenze, invii di esemplari (pezzi anatomici, semi e piante, immagini, minerali) e di scritti.

Le lezioni mediche universitarie sono di impianto teorico, ma perdono rapidamente il carattere di puro commento ai testi classici o di tradizione, anche se resta centrale, per tutto il Cinquecento, il ruolo svolto dal*Canon*di Avicenna, considerata la più ampia e affidabile esposizione di un galenismo "critico". Il galenismo, infatti, si afferma come filosofia medica dominante, anche se le differenze con il pensiero di Aristotele, specie su alcune questioni fisiologiche, come quella della riproduzione (generazione), rappresentano un serio problema e generano aspri conflitti interpretativi. Nonostante questo carattere prevalentemente testuale e di rispetto verso la tradizione, il sapere medico di questo periodo è tutt'altro che conservatore. Si sviluppa, ad esempio, un'affascinante e complessa teoria e pratica semeiotica, con accanite discussioni sulla rilevazione e interpretazione dei sintomi, e sulla logica dei sintomi intesi come segni, nonché sul rapporto tra il paziente, il suo stile di vita e il suo ambiente, che se da un lato contribuisce ad arricchire il dibattito sul metodo scientifico e sull'epistemologia, dall'altro getta i semi di una visione negativa, "libresca" e parolaia della scienza medica che accredita il suo carattere di "arte", cioè di sapere che non segue i rigidi dettami aristotelici sui saperi scientifici. Uno dei centri di questa discussione è l'Università di Padova.

Gli insegnamenti principali sono quelli di medicina teorica (in genere un'introduzione all'arte e alla costituzione, alla fisiologia e alla patologia, secondo la dottrina umorale, accompagnata da un'esposizione delle malattie*a capite ad calcem*, dalla testa ai piedi) e di medicina pratica (incentrata sui "rimedi" e dunque divisa in*diaetetica, pharmaceutica, chirurgica*). La medicina*teorica*, all'inizio più importante della pratica, perde lentamente la sua posizione privilegiata. C'è anche chi, come il celebre medico padovano Giovan Battista da Monte, si scaglia contro la divisione (considerata a buon diritto artificiale) fra le due parti della medicina; ma la distinzione resiste, anche se la sua ragion d'essere si affievolisce. La chirurgia in Italia è insegnata all'università, di solito insieme all'anatomia, sia per i medici sia come percorso autonomo di studio offerto ai chirurghi. Quest'ultimo è però un caso più raro; tra il tardo Cinquecento e il Seicento l'educazione di questa categoria professionale avviene perlopiù in scuole ospedaliere, diffuse in tutta la penisola.

Accanto alle novità testuali nella medicina e nella filosofia naturale si afferma in questo periodo un sapere dei "particolari", che, pur non rientrando nella definizione aristotelica di scienza, rappresenta tuttavia una novità rilevante e apre il sapere naturalistico a nuovi stili di osservazione e di ricerca, nonché a nuove e più agili forme di scrittura. Legate al*revival*del genere dei*problemata*(raccolte di questioni specifiche), le opere contenenti l'esame di fonti e bagni minerali, l'analisi di casi medici inauditi, le descrizioni di animali, di vegetali, di fatti e cose meravigliose, si ricavano un posto accanto alle grandi sistemazioni scolastiche, scalzandone lentamente le basi e il senso. L'accumulazione di notizie e dati apparentemente non correlati fra loro, ma in realtà fondamentali per i diversi ambiti disciplinari scientifici che si vanno costituendo, non alimentano solo la curiosità dei collezionisti e dei signori che costituiscono*Wünderkammern*ammirate e note. Specialmente nel caso della medicina, la circolazione con diversi mezzi (epistole, comunicazioni) delle osservazioni finisce per costituire un apporto indispensabile per una buona pratica professionale, accanto alla sistematizzazione appresa nelle università. Collezionare oggetti, fatti,*memorabilia*è inoltre un contrassegno di appartenenza a un'élite della società e del sapere. Il termine chiave per

comprendere questo atteggiamento è quello di*historía*, che si riferisce a una descrizione accurata e possibilmente risultante da un'esperienza diretta, ma anche all'arte e alla retorica del raccogliere dati e del narrare intorno a un singolo oggetto. Il testo antico che per eccellenza mostra l'intrecciarsi tra le competenze scientifiche specifiche dei suoi commentatori e l'esigenza di restituirne il dettato, e che non a caso viene continuamente riletto e commentato in questo periodo, è una compilazione enciclopedica latina del I secolo, già conosciuta nel Medioevo, la*Naturalis Historia*di Plinio il Vecchio. Nel Quattrocento l'opera conosce una fortuna senza precedenti; tra gli altri, numerosi medici e naturalisti si cimentano nelle edizioni di questo e di altri testi. La necessità di identificare e studiare le sostanze che hanno un uso farmacologico, individuando quelle autentiche, è stata essenziale nel determinare il passaggio dallo studio dei testi antichi – non solo quello di Plinio, ma anche quelli dei greci Teofrasto e Dioscoride – alla "storia naturale" in senso moderno. Altrettanto essenziale è stata l'*expertise*in questo campo sviluppata da figure professionali molto diverse, e animate da diversi interessi, in un arco che va dai lettori all'università e dai loro studenti fino agli speziali, ai farmacisti, e ai collezionisti e mercanti di rarità naturali. Le opere della tradizione classica su animali, piante, sostanze di uso terapeutico sono precocemente pubblicate astampa, a testimonianza dell'interesse che suscitano anche presso il pubblico più ampio.

Un episodio significativo del passaggio dalla filologia testuale alla storia naturale è la disputa sul testo di Plinio apertasi alla fine del secolo, nel 1492. Il medico Niccolò Leoniceno pubblica infatti un duro attacco alla*Naturalis Historia*, di cui elenca errori e ingenuità, sottolineando tra l'altro la scarsa competenza botanica dell'autore latino. A suo parere gli errori di Plinio erano stati ripresi anche da diversi autori arabi e medievali, che avevano in gran parte equivocato o letto in maniera erronea i grandi testi della tradizione greca. A Leoniceno si oppongono Angelo Poliziano e Pandolfo Collenuccio; Ermolao Barbaro è invece dalla parte di Leoniceno nel considerare Plinio poco affidabile. La disputa non si situa sul puro terreno filologico, benché Leoniceno attinga alla sua ottima conoscenza della lingua greca per risalire al senso autentico dei passi dei testi antichi, ma investe la questione delle esperienze dirette effettuate dai contendenti. Autore di un commento a Plinio pubblicato ai primi del Cinquecento, il medico vicentino Alessandro Benedetti non può evitare lo scontro con Leoniceno. I due hanno una formazione simile e sono stati a lungo amici, ma sulla questione pliniana si dividono. Se Leoniceno considera l'omaggio a Plinio ormai di retroguardia, Benedetti dal canto suo è l'esponente di un approccio meno filologico e più aperto alle osservazioni, libero dall'omaggio obbligato ai "Greci".

Il medico filologo umanista non è dunque solo un retore, o un filosofo, o un letterato, ma è spesso impegnato direttamente sul fronte di diverse pratiche scientifiche e mediche, tra le quali la controversia non è la meno importante. Peraltro, in questi stessi anni i viaggi di esplorazione – verso l'Oriente e verso l'Africa – hanno provocato, ben prima della scoperta delle Americhe, l'arrivo in Europa di una massa imponente di oggetti naturali nuovi, molti dei quali di interesse botanico e farmacologico. Ma uno sguardo più attento è stato gettato, attraverso erborizzazioni o raccolte di diverso tipo, anche nel "cortile di casa" delle diverse realtà italiane ed europee. Il risultato è una filologia degli oggetti concreti; testi come quelli di Plinio o Dioscoride sono sottoposti a un'accurata revisione, nella quale le esigenze linguistico-testuali vanno di pari passo con quelle di classificazione e comprensione di sostanze non conosciute né descritte dagli antichi. I medici sono in prima fila in questa rivoluzione filologico-scientifica, sia a causa della loro formazione in diversi ambiti della filosofia naturale, sia a causa delle esigenze della pratica terapeutica. Un

atteggiamento non diverso investe anche un settore recentemente costituitosi del sapere medico, nato nelle università medievali in pieno periodo scolastico, come supporto a una migliore conoscenza del corpo umano già descritto dagli autori antichi: l'anatomia.

L'ondata di innovazione che investe la medicina nel Rinascimento finisce così per riguardare anche l'università, nonostante la resistenza alle novità dei*curricula*e di molti maestri: il mutamento c'è, anche se, come dimostrano le note degli studenti alle lezioni, è filtrato e parcellizzato, dando l'impressione di un'istituzione "immobile". Nonostante questa impressione, almeno per tutto il Cinquecento in Italia l'università sa mantenersi al centro della rete di istituzioni che si pongono all'avanguardia della ricerca. Se la botanica diventa, insieme alla "materia medica", una disciplina universitaria, sebbene di livello inferiore rispetto alla teorica e alla pratica, la chimica entrerà solo molto tardi, e con gran fatica, a far parte delle discipline curriculari per la formazione del medico. Un caso significativo è quello di uno dei più grandi filosofi naturali italiani, il bolognese Ulisse Aldrovandi, che partito da un insegnamento sui semplici, ottiene che questo sia trasformato, ampliandolo fino a comprendere tutto il mondo naturale, in "*de fossilibus, plantis et animalibus*". Nel corso del Cinquecento le università italiane iniziano a dotarsi di orti botanici, nei quali non si coltivano soltanto piante medicinali, ma anche specie "esotiche" che diventano così oggetto di studio. Gli orti – e la ricerca botanica – si aprono anche ad altri apporti, soprattutto alla sperimentazione chimica. A Pisa, l'orto botanico dell'università della dinastia medicea, il primo in Europa, fondato nel 1544, viene affiancato da un'officina dove si conducono sperimentazioni sulle sostanze minerali. L'orto dei semplici di Padova trae vantaggio dai traffici di Venezia con l'Oriente: lo studio patavino è, infatti, a tutti gli effetti quello della Serenissima, che vi investe capitali e che lo considera uno dei suoi motivi di orgoglio. La protezione politica di Venezia consente a Padova perfino di aggirare, entro certi limiti, i divieti tridentini, contenendo i danni causati dalla "fuga" degli studenti protestanti a fine secolo. Il medico Prospero Alpino, che occupa la carica di "prefetto dell'orto" e la cattedra dei semplici ha viaggiato a lungo in Oriente e in Egitto, ed è un esempio dell'apertura ai "nuovi" mondi dell'ambiente scientifico italiano.

L'insegnamento dell'anatomia ha attratto più di ogni altro argomento l'attenzione della storiografia. È stata avanzata l'ipotesi che l'eccellenza della scuola di Padova sia stata dovuta alla contiguità con la tradizione di insegnamento filosofico che distingueva l'istituzione, al tentativo cioè di perseguire un programma di ricerca anatomico di stampo aristotelico, che prevedeva l'allargamento del discorso anatomico all'anatomia comparata e alla zoologia. In ogni caso, sulla cattedra padovana di anatomia sedettero diverse generazioni di maestri e allievi, che assicurarono la continuità dell'insegnamento e un alto livello scientifico. All'origine di questa "dinastia" vi è uno dei padri fondatori dell'anatomia scientifica: nel 1544 l'insegnamento che era stato di Andrea Vesalio sulla cattedra di chirurgia "con l'obbligo dell'anatomia" viene, infatti, assegnato al suo allievo Realdo Colombo – poi trasferitosi a Pisa e a Roma –, e nel 1551 a un allievo di Colombo, il modenese Gabriele Falloppio. Non è un caso che Falloppio tenga anche la lettura dei semplici: anatomia e botanica si erano sviluppate su linee diverse, ma sono ancora percepite come discipline "di confine" della medicina. La figura più nota tra gli anatomisti padovani è, però, quella del successore di Falloppio, Girolamo Fabrici di Acquapendente, in cattedra per cinquant'anni a partire dal 1565. Autore di importanti ricerche anatomiche ed embriologiche, il suo insegnamento è determinante nella creazione della realtà e della mitologia di Padova come principale centro italiano di ricerca anatomica. Durante l'era di Fabrici viene costruito a Padova, al palazzo del Bo, sede dello studio patavino, il primo teatro anatomico permanente. La successione di lettori di eccezione continua anche tra la

fine del secolo e il principio del successivo: nel 1609 diviene lettore di anatomia Giulio Casserio, seguito da Adriaan van de Spiegel e nel 1632 da Johann Vesling, anch'egli lettore sia di anatomia e chirurgia che dei semplici. La costruzione del teatro non è il solo atto di apertura di spazi nuovi e differenziati per l'insegnamento, che si svolge in collegamento stretto con le attività economiche del territorio veneto. Lo studio ha, ad esempio, colto da tempo l'importanza terapeutica delle terme dei colli Euganei, non lontano dalla città, e ne ha autorevolmente sponsorizzato l'utilizzazione.

L'innovazione principale di questi anni avviene ancora una volta a Padova, a un livello più umile e meno clamoroso, ma altrettanto significativo, inducendo gli storici ad anticipare di alcuni secoli la "nascita della clinica", fissata per tradizione alla fine del Settecento. Già negli anni Quaranta del Cinquecento, infatti, Giovan Battista Da Monte ha utilizzato l'ospedale padovano di San Francesco e i casi della propria pratica privata per l'istruzione degli studenti. Non è da escludere che quest'uso sia stato molto più diffuso di quanto si possa oggi pensare, dato lo stretto rapporto tra maestri e allievi, che spesso risiedevano sotto lo stesso tetto. La consacrazione ufficiale dell'insegnamento "clinico" avviene però tre decenni più tardi. Nell'anno accademico 1577-78, infatti, Marco Odi, medico primario all'ospedale di San Francesco, e Albertino Bottoni, che tiene la prima cattedra di medicina*practica*straordinaria, vengono incaricati di discutere in giorni prefissati i casi clinici con gli studenti al letto dei malati, esemplificando il contenuto della semeiotica con esempi tratti dall'esperienza "clinica". Istanze più tarde, ma altrettanto significative, di "uso" didattico degli ospedali sono del resto presenti in tutta Italia. Le università si dimostrano dunque in grado, ancora nel Seicento e nel Settecento, di attivare "reti" locali di curanti, che in molti casi contribuiscono a diffondere la cultura scientifica moderna.

Andrea Vesalio e l’anatomia di osservazione

di Valentina Gazzaniga

Il libro di Andrea Vesalio*De humani corporis fabrica*, dato alle stampe a Basilea nel 1543, è uno dei testi anatomici più noti anche a un pubblico non specialistico, e uno di quelli che hanno incontrato maggiore fortuna nella storia della medicina, ma anche nella storia del libro e dell’illustrazione a stampa occidentale. Esso è infatti noto soprattutto per la qualità delle sue immagini, prodotte certamente in ambiente veneziano e nella stretta cerchia di Tiziano Vecellio, che rappresentano una vera rivoluzione sia dal punto di vista teorico, sia per quanto riguarda l’uso didattico per cui esse evidentemente sono state pensate. Chi ha immaginato il loro programma iconografico e scientifico è Andrea Vesalio, tradizionalmente presentato da certa parte della storiografia medica come un innovatore e un “rivoluzionario” dell’anatomia, in grado di sovvertire il paradigma galenico e di correggere gran parte degli errori di un’anatomia antica, condotta soprattutto non su cadaveri ma su corpi di animali, scimmie, cani, e ruminanti di vario genere. Vedremo come, in realtà, la posizione di Andrea Vesalio sia più sfumata, e come egli rappresenti il perfetto esempio dell’uomo di scienza di primissimo evo moderno, in equilibrio tra l’eredità della medicina antica – ancora sentita come fattore fortemente condizionante le teorie della medicina – e una pratica molto innovativa, che apre la strada a un secolo di fecondissimi studi, soprattutto anatomici, e favorisce la penetrazione, nel secolo successivo, delle idee della rivoluzione scientifica.

Andrea Vesalio nasce nelle Fiandre, a Bruxelles, nel 1514; dei primi anni della sua vita, così come degli ultimi momenti prima della sua morte, non sappiamo molto. Egli è certamente studente prima a Lovanio poi, dal 1533, a Parigi, centro universitario di medicina di primissimo livello, sede di una scuola umanistica molto fiorente, dedita allo studio e alla riedizione e traduzione delle principali opere di Galeno. Nell’ambiente parigino Vesalio mette a punto le sue principali qualità; da un lato, egli perfeziona gli strumenti di approccio al testo antico appresi a Lovanio, nel primo periodo della sua formazione, ed entra in contatto con alcuni dei più raffinati editori di medicina greco-romana del tempo, tra i quali Sylvius, suo maestro, compagno ed amico prima e uno dei suoi più fieri oppositori dopo la stampa del suo lavoro anatomico. La conoscenza approfondita del greco e quindi la possibilità di accedere in modo diretto ai libri di Galeno, cui la scuola parigina dedicava in quegli anni grande attenzione, consente a Vesalio di avere a disposizione un’enorme quantità di materiale di lavoro con cui confrontare gli esiti dell’altra sua grande capacità, quella dissettoria; una perizia anatomica particolare, che i suoi contemporanei registrano e lodano, e la grande destrezza con il bisturi consentono al giovane medico sia di crescere nell’osservazione diretta del corpo umano, sia di guadagnare notevole fama che presto si espande in tutta Europa. La vita di Vesalio è, infatti, segnata da inviti di università e corti che si contendono la sua presenza per un seminario, un ciclo di dimostrazioni o una prolusione, fino ad arrivare alla chiamata alla corte imperiale di Carlo V, che segna per Vesalio l’inizio di un’attività quasi interamente dedicata a seguire l’imperatore. Interrotto il suo soggiorno parigino dopo lo scoppio delle ostilità tra Francia e impero, Vesalio si muove tra l’Università di Lovanio e i luoghi del sapere medico del nord Italia, in particolare l’Università di Padova, che diventerà il centro intellettuale delle sue ricerche e il luogo dove continuare gli studi anatomici intrapresi con un metodo effettivamente nuovo, in cui la figura dell’anatomista e quella del dissettore finiscono per coincidere. Vesalio, infatti, fa tutto da solo: incide il cadavere, ne estrae gli

organi, li mostra agli studenti, li commenta alla luce del testo galenico, dimostrando le sue capacità teoriche, pratiche e didattiche, ma soprattutto correggendo il grave difetto metodologico dell'anatomia di tradizione medievale, in cui il professore, che legge il testo antico, non fa riferimenti e confronti con la realtà del corpo anatomico, la cui gestione è invece affidata al*dissector*, una sorta di "tecnico di anatomia" digiuno di competenze mediche e linguistiche tali da consentire la comprensione del divario che spesso separa quello che è scritto nei libri anatomici di Galeno dalla realtà del corpo umano. A Padova, Vesalio dà prova dell'importanza che attribuisce all'immagine come strumento didattico, dando alle stampe sei tavole anatomiche, disegnate su sue indicazioni da un artista cresciuto alla scuola di Tiziano, Jan von Calcar. Parte della storiografia medica attribuisce a Calcar anche l'esecuzione delle bellissime immagini che correderanno nel 1543 la*Fabrica*vesaliana. Le tavole padovane prendono spunto da una tradizione più antica, quella dei fogli volanti, immagini del corpo umano stampate in modo autonomo, in cui l'anatomia è mostrata, spesso in modo sommario e attraverso "finestrelle" che si possono aprire a vari livelli, mostrando la sede e la forma dei principali organi, o i processi di crescita del feto in utero durante la gravidanza. Le immagini di Vesalio sono più raffinate e molto più anatomicamente orientate di quelle presenti nei fogli volanti, che non sempre erano pensati per un pubblico specialistico, ma solo come strumento per soddisfare la curiosità di un largo pubblico; per Vesalio, invece, l'immagine del corpo deve essere soprattutto strumento di comprensione anatomica, che consenta agli studenti di medicina di vedere organi e parti anche quando il cadavere, per ragioni di spazio o per la stagione dell'anno, non è direttamente "consultabile" come fonte.

Vesalio viene invitato anche all'Università di Bologna, e tra le due sedi universitarie inizia a esprimere, talvolta, la sua perplessità nei confronti della correttezza di alcuni passi dell'anatomia di Galeno. Questo non fa di lui, però, un antigalenico, anzi la sua confessione di fede nei confronti dell'autorità antica viene più volte ripetuta; Vesalio intende, se mai, nella piena tradizione dell'Umanesimo dotto e come fanno i suoi amici, tra i quali ancora Sylvius e John Caius, correggere gli errori di lettura di Galeno e della tradizione anatomica antica fatti dai traduttori arabi e medievali, ripristinando una correttezza ideale della fonte, che non viene messa in discussione nel suo ruolo autoritativo. La sua fama cresce, soprattutto in Italia, e i continui inviti per dimostrazioni dissettorie pubbliche gli consentono di ampliare in modo crescente la sua esperienza. I frutti di questa continua pratica vengono raccolti nel*De humani corporis fabrica*, un libro enorme, scritto nell'arco di un relativamente breve periodo di tempo, compreso tra il 1540 e il 1543, anno in cui Vesalio ne affida la stampa all'editore Oporino, a Basilea. Vivian Nutton ha indagato sulle ragioni di una scelta editoriale che non pare scontata, lavorando Vesalio a Padova, città vicinissima a Venezia, il grande centro editoriale di primo evo moderno ed il luogo dove avevano visto la luce le più significative edizioni rinascimentali di Galeno e di Ippocrate; forse la posizione più centrale di Basilea avrebbe consentito una diffusione più ampia dell'opera in ambiente europeo, o forse, suggerisce Vivian Nutton, la scelta del luogo di stampa è una*captatio benevolentiae*diretta all'imperatore Carlo V, a cui il volume è dedicato, invocato come protettore del grande lavoro anatomico. Forse, si può aggiungere tra i motivi anche un allontanamento parziale dal territorio italiano, più condizionato di quello mitteleuropeo dal controllo editoriale della Chiesa; la lontananza consente a Vesalio, consapevole dell'innovatività di alcune delle sue osservazioni anatomiche e del loro contrasto con parte della tradizione galenica, di esprimersi con maggiore libertà. Il lavoro si presenta, sin dalla sua preparazione, come ambiziosissimo; viene prevista subito una traduzione in lingua tedesca, e una versione abbreviata, una*Epitome*, viene data alle

stampe per la cura dello stesso Vesalio, che intende proporla come strumento di rapida consultazione per i suoi studenti. La*Fabrica*, infatti, non è un libro che possa essere utilizzato per una rapida e facile consultazione; è un volume imponente, molto costoso sia per la dimensione, che per la qualità dei materiali e delle immagini, e per di più è concettualmente complesso e scritto in modo difficile. Insomma, un lavoro per pochi e non certamente per medici pratici di basso livello, o studenti di medicina alle prime armi.

Quali sono i punti di novità dell'opera e, viceversa, in che modo essa è connessa alla tradizione anatomica di stampo antico, all'interno della quale desidera collocarsi? Vesalio, nella prima edizione del lavoro (seguiranno, in breve tempo tra il 1548 e il 1555, alcune ristampe del lavoro, le ultime delle quali fortemente rinnovate sul piano della teoria), si dichiara apertamente un dissettore galenico nel metodo e negli intenti. Ma la novità del suo lavoro è evidente sin dal frontespizio, in cui la scena anatomica appare rappresentata in modo radicalmente nuovo rispetto alla lezione sul corpo di tradizione medievale: il professore non è in cattedra, ma lavora in prima personaall'apertura del cadavere; gli studenti non sono lontani, bloccati sugli scranni di un'aula universitaria, ma vicinissimi al corpo, di cui possono controllare la dissezione; non c'è libro già scritto cui fare riferimento ma, analogamente a quanto accade poche pagine più avanti, nel ritratto di Vesalio, sul tavolo anatomico fanno bella mostra di sé un rotolo di carta bianca e uno stilo. Il messaggio di Vesalio è chiaro ed esplicito; nulla è scritto una volta per tutte, ma il libro di anatomia viene composto solo dopo l'esecuzione diretta di una dissezione, solo dopo aver visto, toccato, controllato direttamente la verità della natura. Certo, tra gli spettatori coevi tre paiono vestiti in modo strano e "antico", con i piedi nei calzari e l'abito togato; Vesalio desidera che testimoni privilegiati della sua dissezione siano Galeno, Ippocrate e Aristotele, che possono garantire l'ortodossia della sua pratica e la sua collocazione nel filone delle idee "giuste" e tradizionali. Allo stesso modo, lo scheletro posto al di sopra del tavolo dissettorio è insieme un richiamo alla novità del lavoro (Vesalio inizia, contrariamente alla tradizione medievale che apriva il corpo a partire dall'addome, i cui organi sono i primi a putrefarsi, dall'esposizione delle modalità di composizione dello scheletro, perché questo è l'impalcatura senza la quale l'intera struttura/*fabrica*non reggerebbe!) e un*memento mori*: simbolo tradizionale e religioso del disfacimento del corpo e della transitorietà della vita terrena, esso guarda in modo pio verso il cielo, meta ultima cui gli uomini devono tendere. Il testo di Vesalio descrive strutture nuove già dalla sua prima stesura, solo parte delle quali erano state oggetto dell'osservazione anatomica precedente. Jacopo Berengario da Carpi, per esempio, cattedratico di anatomia e chirurgia a Bologna dal 1502 al 1527, che si era dedicato ad emendare la tradizione medievale e in particolare l'opera di Mondino de' Liuzzi (ritenuto colpevole di non aver registrato la sua personale esperienza e di essersi eccessivamente appoggiato all'autorità degli antichi), aveva già espresso dubbi sull'esistenza della rete mirabile e sulla morfologia dell'utero galenico. La rete mirabile era un punto di forza della tradizione galenica, un intrico di vasi collocati alla base del cervelletto con la funzione di trattenere e far "decantare" l'aria immessa con i processi di respirazione, per farla diventare pneuma psichico; la sua reale esistenza anatomica non era stata, fino all'inizio del XVI secolo, mai messa in dubbio, e su essa poggiava una parte importante della teoria galenica dei tre spiriti. Analogamente, Galeno aveva sostenuto la struttura lobata e polipartita dell'utero, come gli suggeriva la trasposizione al corpo femminile delle osservazioni più volte ripetute sulle scrofe, effettivamente dotate di un utero in grado di accogliere molti piccoli. Le difficoltà di Vesalio sono molte, ed egli le riconosce con franchezza: "...quante cose errate… tra queste quel mirabile plesso reticolare… a causa della mia devozione a Galeno, non intrapresi mai una pubblica

dissezione di una testa umana senza contemporaneamente servirmi di quella di un agnello o di un bue… per evitare che gli astanti mi rimproverassero di essere incapace di trovare quel plesso". Opporsi apertamente al maestro dell'anatomia antica non è possibile, né è tra le effettive priorità di Vesalio, che, come si è visto, è intenzionato solo a fornire un quadro attendibile della realtà del corpo. Questo atteggiamento di "oggettivizzazione" dell'esperienza anatomica consente a Vesalio la correzione di sistemi corporei importanti, come accade nel caso del setto interventricolare; pensato da Galeno come una rete molto sottile, attraverso cui il sangue inviato dal fegato al cuore nel ventricolo destro può cederne parte al sinistro, sede dello pneuma, il setto forato cede alle numerose e insistite osservazioni di Vesalio che, già nella prima edizione della*Fabrica*, scrive con prudenza di essere affascinato dalla straordinaria sapienza del creatore, che ha fatto i fori tanto piccoli da non aver consentito a lui, in tanti anni di osservazioni, la loro rilevazione. Occorrerà qualche anno, e qualche edizione successiva, perché Vesalio dichiari a gran voce che il setto non è struttura permeabile, che i*foramina*di Galeno non esistono e che, dunque, va ricercata una modalità "nuova" che spieghi la contemporanea presenza di sangue nei due ventricoli cardiaci. Per esporre la novità del suo lavoro, quasi interamente condotto sul corpo umano (Vesalio ammette di aver fatto ricorso a corpi di animali solo in casi eccezionali), il testo è corredato da un'ottantina di tavole anatomiche, di eccezionale livello artistico e scientifico. Esse sono state preparate e incise su dirette indicazioni dell'autore nella città di Venezia, probabilmente, come si è detto, nella cerchia di Tiziano, uno dei massimi artisti veneti del tempo. Giorgio Vasari, il grande biografo dei pittori e degli scultori italiani, ne attribuisce la paternità ancora una volta a Jan von Calcar; non sappiamo se il suo parere sia attendibile, dal momento che le fonti indicano nomi diversi, tra i quali quello dello stesso Tiziano. Quel che è certo è che il programma iconografico era certamente vesaliano e che Vesalio era noto ai contemporanei per la sua capacità di tradurre le osservazioni anatomiche in piccoli schizzi per gli studenti e che credeva fortemente nel ruolo didattico delle immagini, strumenti indispensabili per comprendere le strutture, al pari del cadavere. Il testo scritto si riferisce continuamente alle illustrazioni, con un sistema di richiami interni molto raffinato, e la loro fedeltà alla realtà del corpo è impressionante, specie se confrontata con i mezzi dissettori a disposizione. Certo alcune strutture risultano meno precisamente documentate di altre; Vesalio stesso confessa di aver avuto difficoltà notevoli nella dissezione del cervello, la cui materia cedevole non consente l'esattezza della raffigurazione, e l'apparato scheletrico e quello muscolare sono di certo più precisi di quanto non appaia il sistema venoso. Nel complesso, però, il libro offre immagini di altissima qualità, in cui i corpi sono inseriti in paesaggi antichizzanti, secondo la moda iconografica del tempo; la loro qualità artistica, insieme alla loro perfetta collocazione all'interno della logica del testo, garantiscono al libro di Vesalio un immediato successo e l'apprezzamento da parte di grandi professori del tempo, anche di molti galenisti di stretta fede. Le immagini vesaliane hanno tanta fortuna da essere subito copiate in altri libri anatomici, e anche plagiate: tra gli altri Ambroise Paré ne inserisce copie non autorizzate nel suo trattato di*Anatomia*del 1561. Tra gli ammiratori di Vesalio non si collocano però né Sylvius né John Caius, un tempo suoi amici: essi, che avevano condiviso con lui la loro formazione sui classici, prendono le distanze dalla*Fabrica*e dal suo autore, accusato di aver mal letto, tradotto e interpretato il grande maestro Galeno. Nella difesa dell'anatomia antica, Sylvius arriva addirittura ad invocare una supposta modificazione del corpo umano, che dall'epoca imperiale avrebbe cambiato struttura e forma; molti altri, tra i quali Realdo Colombo e Gabriele Falloppio, hanno posizioni più sfumate e, pur apprezzando il lavoro, sostengono che le descrizioni "nuove" di Vesalio non corrispondono*in toto*a realtà da loro stessi osservate durante la dissezione.

Tra fama e critiche, Vesalio lascia l’attività accademica (ma non la pratica dissettoria) per la vita di corte dedicandosi, al seguito di Carlo V, all’attività di cura dei molti nobili dell’impero; nel 1556 è nominato da Carlo V conte palatino e, dopo l’abdicazione dell’imperatore, continua a prestare servizio presso il trono del suo erede, Filippo II. La fama di Vesalio continua ad essere alta in tutta Europa, se egli viene chiamato a partecipare ai tentativi di cura di Enrico II, re di Francia, ferito a un occhio in un torneo. Il re muore, e Vesalio si occupa di portare a termine la sua autopsia. Le vicende degli ultimi anni della vita di Vesalio non sono del tutto chiare; sappiamo che, nel 1564, egli lascia la Spagna, per motivi su cui la storiografia non ha fatto chiarezza. Alcune fonti sostengono che sarebbe fuggito per evitare un’indagine del tribunale dell’Inquisizione, motivata da una dissezione condotta, per errore, su un uomo ancora non morto; altre invocano simpatie supposte per il movimento protestante, che avrebbero costretto l’anatomista a lasciare in fretta la cattolicissima Spagna. In realtà, l’ultimo dei molti viaggi di Vesalio è indirizzato in Terrasanta, forse per un pellegrinaggio, che fa supporre una forte fede piuttosto che l’adesione alle idee riformate. Durante questo viaggio, compiuto da solo perché la moglie non vuole seguirlo, Vesalio muore sull’isola di Zante, in Grecia.

Medici e pazienti: il governo della salute

di Maria Conforti

Il paziente resta, in un certo senso, il meno conosciuto dei protagonisti del rapporto di cura in Età Moderna. Come si accede alla cura? Quale scelta si pratica fra i vari professionisti della salute? Qual è il rapporto fra medico e paziente? Qual è il grado di istruzione medica della popolazione, e che spazio ha l’automedicazione? Quanto costa curarsi? Che efficacia hanno le terapie? C’è una differenziazione di genere, di età e di censo nell’accesso alla cura?

Per rispondere a queste domande, occorre partire da una descrizione di quello che è stato definito il*medical marketplace*, il mercato in senso anche economico, della domanda e dell’offerta, della medicina moderna. In tutta Europa, ma naturalmente con differenze specifiche nelle diverse aree geografiche e religiose, questo è vasto, differenziato e articolato, molto più di quanto si potrebbe ritenere oggi. In effetti, la varietà di figure di curanti diverse da quella del medico*physicus*, lo “specialista di medicina interna” addottorato all’università, dunque maschio, in grado di leggere con disinvoltura testi classici, è tale che ha da sempre colpito l’immaginazione, diventando un luogo comune della storiografia e dando luogo a molte semplificazioni. Tenendo al centro del nostro esame la situazione italiana, del resto rappresentativa di quella europea, con qualche eccezione che via via si sottolineerà, si possono elencare, tra coloro che praticano a titolo ufficiale la professione di cura e che non sono in senso stretto medici, i chirurghi, di diverso livello e tipo; gli*speziali*(i farmacisti); le levatrici; una serie di altre figure, tra cui spiccano i*ciarlatani*, venditori ambulanti di farmaci, dotati di licenza, in grado di praticare anche operazioni di piccola chirurgia, come l’estrazione di denti. Ma “curano”, in senso lato, anche figure meno riconosciute, e spesso anzi apertamente avversate non solo e non tanto dalla medicina ufficiale, quanto dalle autorità preposte al controllo delle attività di cura: distillatori e chimici, gestori di bagni pubblici e di terme (*stufaroli*), madri di famiglia esperte in rimedi domestici. Quest’ultima categoria, prevalente nelle aree rurali ma anche nelle reti urbane di vicinato, composta di donne spesso anziane, ha dato luogo a uno dei più tenaci stereotipi della letteratura medica, quello della*vetula*, la vecchietta che pretende, a torto, di avere capacità terapeutiche – una figura, come si capisce, molto vicina a quella, assai più inquietante, della strega. La magia naturale, nelle sue diverse dimensioni, è stato un fenomeno importante della cultura rinascimentale, soprattutto italiana, e ha dato luogo a un interesse per i fenomeni naturali che, pur adottando nozioni quali quelle di forze occulte o di azione a distanza, ha contribuito, come è stato ampiamente dimostrato, all’affermazione di una visione scientifica del mondo: si pensi a personaggi quali Marsilio Ficino, creatore di una specifica forma di “medicina” dell’anima, Giordano Bruno o Bernardino Telesio, o allo stesso Paracelso.

Peraltro, la fiducia nella dimensione del soprannaturale, in un arco che va dalla credenza nell’azione dei talismani a quella nell’intervento divino diretto, non ha mai cessato di esistere per tutta l’Età Moderna, e oltre. Una menzione a parte merita, a questo proposito, l’attività di cura legata, a diverso titolo, alle istituzioni religiose ed ecclesiastiche. Molti di questi curanti, naturalmente, fanno parte degli ordini religiosi che hanno come missione l’assistenza agli infermi, e che operano negli ospedali, rispondendo all’imperativo cristiano, poi fatto proprio dal cattolicesimo tridentino, della “cura del corpo e cura dell’anima”. Ma molte sono le persone, anche appartenenti al clero secolare o regolare,

che si propongono, alquanto ambiguamente e spesso contro la volontà delle stesse autorità ecclesiastiche, come "mediatori" della cura in grado di operare guarigioni "miracolose", ossia fuori dall'ordine naturale.

Chirurghi e barbieri

La prima e più importante categoria dei curanti ufficialmente riconosciuti dalla medicina e dalle autorità civili è quella dei chirurghi, che come si vedrà meglio in seguito rappresenta il settore forse più innovativo sul piano tecnico-scientifico, e certo quello in più rapida ascesa sociale e culturale. Ma il termine "chirurgo" copre un'ampia gamma di praticanti la medicina, che dall'alto al basso va dai chirurghi di livello universitario fino ai più umili barbieri, che esercitano l'arte cosmetica (mai chiaramente separata da quella di cura), ma anche alcune operazioni semplici, tra le quali il più diffuso intervento terapeutico dell'epoca, il salasso; a una serie di specialisti in interventi specifici, tra i quali dentisti, operatori agli occhi, litotomi (operatori del cosiddetto "mal della pietra", i calcoli vescicali e uretrali, una patologia diffusissima). Secondo la distinzione tradizionale, i chirurghi si occupano infatti delle patologie "esterne", relative alla superficie del corpo: ferite, lussazioni, fratture, ustioni, e di un'ampia categoria di "rigonfiamenti", attribuiti ad anomale accumulazioni umorali, quali tumori (il termine non corrisponde naturalmente al nostro), apostemi, scirri, ascessi. In teoria subordinato strettamente alla supervisione del*physicus*, di fatto svincolato sul piano pratico, il lavoro del chirurgo ha una visibilità, un'efficacia, che contrasta e spesso con successo con l'esasperante lunghezza delle terapie, e spesso l'inefficacia, della medicina "interna". Ciò assicura un notevole successo al chirurgo, anche se i suoi metodi di cura ("col ferro e col fuoco") sono violenti, dolorosi e temuti, nonché ovviamente rischiosi per il paziente.

Nel corso del Cinquecento, i chirurghi di livello alto rileggono e rielaborano gli scritti di tradizione classica, tra i quali i trattati chirurgici del*Corpus Hippocraticum*e le grandi sistemazioni classiche e tardo-antiche, tra cui i testi di Celso, Oribasio, Paolo di Egina, dando luogo a quella che è stata definita la cultura del "chirurgo umanista". L'Italia, tradizionalmente un'area di espansione della chirurgia, insieme alla Francia, è all'avanguardia di questo movimento. La definitiva affermazione dell'importanza del chirurgo è però dovuta a due fattori ulteriori. Il primo è di carattere culturale e scientifico, ed è la partecipazione da protagonista alla rivoluzione anatomica: senza la competenza e l'abilità manuale del sector la dissezione sarebbe stata impensabile. La competenza chirurgica non si limita all'abilità nel "tagliare", ma si estende a cognizioni anatomiche, di origine pratica ed empirica, sedimentate nel tempo, in grado di erodere dall'interno la fisiologia galenico-umorale: ne è un esempio interessante la precoce accettazione da parte dei chirurghi della scoperta harveyana della circolazione del sangue, laddove questa viene avversata da molti physici, non abituati alle conseguenze nefaste di un salasso mal praticato, che mostra come il sangue sia contenuto in un circolo "unico". Più essenziale ancora, per la diffusione della cultura chirurgica, è il fatto che sono questi praticanti la medicina, non i medici*physici*, a seguire gli eserciti e le flotte, nonché a costituire una riserva inesauribile di mano d'opera "esperta" in caso di epidemie. Nell'età delle scoperte geografiche, delle guerre religiose e della diffusione delle armi da fuoco, la chirurgia sa elaborare risposte ad alcuni problemi tecnici che la pongono all'avanguardia della medicina pratica. Hanno così un impatto importante la scoperta, dovuta ad Ambroise Paré, della necessità di non cauterizzare con olio bollente le ferite da arma da fuoco, trattate invece con una mistura dalle blande caratteristiche antisettiche; le tecniche di rigenerazione cutanea elaborate da un gruppo di chirurghi dell'Italia meridionale e consegnate alla

stampa dal bolognese Gaspare Tagliacozzi, che promette, con qualche esagerazione, di ricostruire i nasi mozzati. Meno spettacolare, ma altrettanto essenziale per la vita e il benessere dei pazienti, è la critica da parte di molti chirurghi all'eccesso di salassi prescritti dai medici, e che in alcune situazioni, come nel caso della peste bubbonica, si rivelano, più che dannosi, letali.

Speziali e ciarlatani

Altrettanto importante sul piano culturale, e autonoma rispetto alla corporazione dei medici*physici*, cui pure avrebbe dovuto essere subordinata – in teoria, infatti, qualunque preparazione medica dovrebbe essere data al paziente solo su prescrizione medica, ma nella realtà le cose sono ben diverse –, è la corporazione dei farmacisti, gli*speziali*, che preparano e vendono farmaci, sia semplici che composti, di origine vegetale, animale e sempre più spesso, con l'avanzata della chimica paracelsiana, minerale. La preparazione di farmaci implica naturalmente una notevole expertise sulle sostanze, nonché sulle tecniche, anche chimiche, della loro trasformazione e conservazione. Gli speziali risentono direttamente, e sanno approfittare, dell'arrivo in Europa di nuove sostanze, sconosciute agli autori antichi, importate in seguito alle esplorazioni di "nuovi mondi" geografici; non solo dalle Americhe, ma anche e forse perfino più dall'Africa e dall'Oriente, dove i coloni portoghesi, olandesi e inglesi fanno a gara, anche con episodi di grave crudeltà nei confronti delle popolazioni indigene, nel contendersi il monopolio della produzione e commercializzazione delle spezie. Molti speziali divengono così collezionisti di*specimina*rari; alcuni di loro, come gli italiani Francesco Calzolari, a Verona, o Ferrante Imperato, a Napoli, possiedono "musei" celebri. Ma gli speziali sono anche tra i primi a innovare la ricerca botanica, con vere e proprie esplorazioni di erborizzazione, che consentono di innovare profondamente, stavolta con apporti "locali", gli schemi di classificazione e la conoscenza delle specie vegetali, la materia medica ereditata dall'Antichità e consegnata nei testi, commentati e ripresi nel Rinascimento, di Dioscoride e Teofrasto. Le botteghe di farmacia, più ancora di quelle dei chirurghi, sono luoghi di scambio di informazioni, di discussione e di sperimentazione scientifica, soprattutto nel campo controverso della medicina e della farmacologia chimica.

Tra i molti curanti "empirici", bersaglio della medicina ufficiale che incessantemente ne critica le pretese, gli insuccessi e i danni, si segnalano i ciarlatani, la cui pessima fama è stata la causa dell'uso del nome in senso peggiorativo, ma che possiedono regolari licenze per produrre, e commercializzare sulle pubbliche piazze, da palchi improvvisati e facendo uso delle tecniche della commedia dell'arte, i loro rimedi, sempre miracolistici, ma non miracolosi e spesso frutto di una certa competenza nel lavoro dello speziale. Fa da specchio al mondo dei ciarlatani la straordinaria fortuna di un genere a stampa, quello dei libri detti "dei segreti", raccolte di ricette medicinali, cosmetiche e a volte semplicemente culinarie o di economia domestica avidamente consumati dal pubblico.

Autorità e istituzioni pubbliche

Tutto questo variegato mondo di*medical practitioners*(M. Pelling e C. Webster), praticanti la medicina, è tenuto sotto controllo da un'istituzione che, nata in Italia nelle città comunali e universitarie, si diffonde rapidamente in Europa: il Collegio dei Medici. La sua funzione principale è quella di abituare all'esercizio della professione medica, controllando la preparazione e la condotta dei suoi membri, ma esprime anche un potere giurisdizionale, il Protomedicato, che giudica le controversie tra curanti e vigila sul rispetto

delle norme; è quindi un'istituzione che governa sia i medici*physici*che il rapporto fra medici e altri curanti, in una chiara prospettiva gerarchica. Collegio e Protomedicato, insieme a magistrature cittadine quali le Deputazioni di Sanità, svolgono anche rudimentali funzioni di controllo della "salute pubblica": non si dimentichi che secondo la medicina umorale ad ammalarsi sono sì sempre gli individui, ma che il controllo dei miasmi e delle "cattive arie" è comunque uno dei compiti dei medici. L'idea che la sanità pubblica e l'igiene siano settori della medicina scientifica è infatti un'acquisizione relativamente recente nella storia europea, ma l'intreccio tra politiche cittadine e statali e governo della salute è molto più antico. Già le città greche e quelle facenti parte dell'Impero romano, ad esempio, avevano l'uso di stipendiare medici che curavano la popolazione.

Ma è nelle città italiane, e in alcuni regni europei, che nel Trecento e nel Quattrocento sistabilisce un sistema articolato di corpi e di magistrature deputati a regolamentare e governare non solo la salute pubblica, ma anche i rapporti tra curanti e pazienti. Alcuni di questi sono infatti inseribili a vario titolo nel panorama delle corporazioni di mestiere, e assumono il carattere di organizzazione professionale. I Collegi medici, come già detto, sono stati un'invenzione italiana (a Venezia il Collegio esisteva fin dal 1316), poi esportata con successo in tutta Europa, anche se con caratteristiche differenti nelle diverse aree geografico-culturali. Nati dall'esigenza di differenziare la professionalità dei medici*physici*da quella degli altri curanti, specie dei chirurghi, sono l'espressione dell'élite dei medici cittadini e universitari; se la città ha uno Studium, il Collegio agisce in stretto contatto con l'istituzione.

I Collegi non hanno sempre vita facile, e i conflitti con altre istituzioni e corporazioni sono vivaci. Sono abilitati a licenziare alla professione anche altre autorità: le città, i sovrani, le autorità ecclesiastiche; e le corporazioni di mestiere di altre professioni, come i chirurghi e gli speziali, finiscono per modellarsi anch'esse sulla falsariga del Collegio medico. L'appartenenza ai Collegi nel Quattrocento è ancora relativamente aperta, nel senso che le candidature vengono accettate ancora con facilità, anche se si va verso l'esclusione di talune categorie, quali ad esempio i non cittadini, o gli ebrei. Sebbene la conflittualità tra*physici*e altri curanti in Italia sia abbastanza contenuta – esiste, come si è osservato, presso diverse università, la possibilità di addottorarsi in chirurgia – la supremazia del medico su barbieri-chirurghi, speziali, ostetriche, ciarlatani e altre figure di curanti non è semplice da affermare, né la convivenza di queste figure del tutto tranquilla, anche se i casi di cooperazione fra curanti sono molto numerosi. In generale, si segue il principio secondo cui il medico è il solo a poter curare le malattie interne e prescrivere medicamenti, la cui preparazione è però riservata agli speziali, le cui botteghe il Collegio ha il potere di ispezionare. Il chirurgo svolge operazioni sulla superficie del corpo, e cura le fratture e salassa, ma sotto il controllo del medico; il barbiere-chirurgo svolge solo le più semplici di queste operazioni, e le ostetriche si occupano della gravidanza e del parto; i ciarlatani, infine, e altri empirici, possono avere licenza di vendere medicamenti e rimedi di propria invenzione. Nella realtà dei fatti la differenziazione non è osservata strettamente, e le sovrapposizioni di competenze sono frequenti.

Diverso è invece il caso delle magistrature istituite in diverse città italiane e poi europee, a partire dalla peste del 1347-48, e destinate a contrastare e impedire, nell'immediato e per il futuro, l'insorgenza di epidemie e pestilenze. A Milano, Venezia, Firenze, e in altre città e piccoli centri le magistrature alla sanità si occupano della pulizia dell'aria, essenziale mezzo preventivo per una medicina convinta che le malattie derivino dai miasmi, e dunque dello stato delle fognature e dello smaltimento dei liquami, delle

carcasse e dei resti animali lasciati da alcune attività artigianali, quali le concerie o la macelleria, ma anche dei residui di lavorazione dei vegetali quali la canapa e il lino. Un settore particolarmente delicato è quello della regolazione della sepoltura dei cadaveri. In caso di epidemie, le magistrature alla sanità comprendono, talora contro il parere dei*physici*, che è essenziale provvedere con rapidità a misure di quarantena, sviluppate nella seconda metà del Trecento e nel Quattrocento, e messe in atto soprattutto nelle città di mare, ma anche altrove. La quarantena può riguardare anche le merci e altri oggetti di scambio (come le lettere o i tessuti), non solo gli uomini; essendo una misura fortemente impopolare, che causa danni gravi ai traffici, deve essere presa solo in caso di stretta necessità. La rete delle informazioni sulla diffusione delle malattie è dunque essenziale. Nel corso del Quattrocento si affermano poi i lazzaretti, luoghi designati ad accogliere gli ammalati in caso di epidemia, per sottrarre il resto della popolazione al contagio. Nonostante la loro pessima fama, si tratta di istituzioni dotate di una precisa organizzazione e che impiegano personale sanitario – medici ma soprattutto chirurghi, più disposti ad affrontare un lavoro ingrato e pericoloso. I lazzaretti, nonostante siano stati creati come istituzioni “di emergenza”, non sono che uno dei molti esempi di un’istituzione medico-assistenziale che inizia a diffondersi in Occidente in questo stesso periodo: l’ospedale.

Come già osservato, la civiltà bizantina e quella islamica avevano assistito alla nascita e all’affermarsi dell’ospedale, inteso come istituzione volta all’assistenza e alla cura dei malati. Alla sua origine e diffusione avevano concorso fattori diversi: il nuovo concetto di*caritas*elaborato dal cristianesimo e ripreso dall’islam, la presenza di luoghi di cura presso le grandi istituzioni preposte all’istruzione, il patronage e l’appoggio offerto da personaggi importanti. In Occidente il fenomeno era stato presente nei primi secoli del cristianesimo, ma aveva assunto piuttosto il carattere di istituzione caritativa rivolta alla popolazione delle città e di coloro che viaggiavano: gli ospedali erano ospizi per il ricovero di poveri, vagabondi, pellegrini ed esposti. Nel Trecento e Quattrocento, intorno e dopo l’epidemia del 1348, negli ospedali italiani si afferma gradualmente la funzione di cura degli infermi, anche se non si perde mai del tutto, e anzi per certi versi si rafforza, quella di assistenza pubblica e di carità. Gli ospedali punteggiano la struttura urbana delle città italiane, con caratteristiche architettoniche specifiche (loggiati, corsie) e innovative. Accolgono sia uomini che donne, di solito appartenenti al ceto artigianale, con l’esclusione dunque dello strato più alto della popolazione, che si cura in casa, e dei ceti più umili. Al contrario di ciò che si sarebbe portati a credere, i tassi di mortalità non sono drammatici, e le condizioni igieniche e la qualità della cura prestata è spesso di buon livello. E sempre in Italia viene creata e diffusa un’altra “istituzione” di grande interesse, la*Farmacopea*, raccolta di ricette e preparazioni medicinali sperimentate e ufficialmente autorizzate dall’autorità civile, aggiornate con cadenza annuale o pluriennale (celebre, ad esempio, la farmacopea fiorentina, pubblicata a partire dal 1498). Le farmacopee accolgono gradualmente anche le preparazioni chimiche.

Curare, curarsi

I conflitti tra curanti di diversa categoria, regolati dai Protomedicati, ci dicono che il ricorso al medico*physicus*è meno diffuso, in prima istanza, di quanto ci si potrebbe aspettare, e questo senza una distinzione di censo o livello sociale. Molte “corti” o “case” nobiliari o benestanti hanno un medico, e talvolta un chirurgo, residente o comunque fisso: in questo caso le cose possono essere diverse. Ma il ricorso a curanti di diverso tipo, dalle*vetulae*di vicinato ai ciarlatani, agli appartenenti agli orgini regolari, fino agli speziali e

ai barbieri, alle levatrici, ai chirurghi, è diffusissimo e travalica ampiamente i confini imposti da regole e norme che impongono quasi sempre che questi curanti non agiscano se non in casi molto specifici, e comunque sotto stretto controllo. Il medico è quindi, per molti versi, costretto a combattere sia sul piano della concorrenza indiretta con i curanti "subordinati" che di quella diretta fra i colleghi: la lotta per accaparrarsi i clienti è molto dura. L'etichetta che regola i rapporti fra medico e paziente è codificata e minuziosa, regola aspetti non secondari ma che oggi ci apparirebbero bizzarri – dallo stile di conversazione all'abito al tipo di cavalcatura o carrozza. Il rituale della visita emerge lentamente dalla quasi totale assenza di contatto fisico tra curante e paziente, strutturandosi più come "presa d'atto"*de visu*da parte del medico scienziato di costituzioni e sintomi studiati o da studiare che come intervento operativo (questo riservato ai praticanti di livello inferiore). Spesso la visita manca del tutto, come negli innumerevoli casi che ci restano narrati nei consulti, lettere scambiate tra il medico curante (più raramente lo stesso paziente) e medici celebri che possono risedere anche molto lontano dal paziente le cui patologie prendono in esame.

Ma il rapporto di cura è vissuto con speranza e fiducia da parte del paziente, sia che si rivolga a chirurghi, speziali o levatrici, sia che investa, con procedure meno semplici, il medico. La medicina di Età Moderna non possiede le caratteristiche di scientificità ed efficacia cui oggi siamo abituati. Questo dato può dunque sembrarci sorprendente, ma ne sono prova sicura sia il prestigio sociale del medico, e di molti chirurghi, speziali, perfino ciarlatani; sia la gran quantità di "contratti di guarigione" che, studiati di recente (G. Pomata), hanno gettato luce sulle modalità del rapporto tra pazienti e curanti in una grande città universitaria come Bologna: il curante accetta di sottoporsi a un patto che prevede quasi sempre il pagamento solo a guarigione avvenuta. La spiegazione di questo fenomeno è da ricercarsi, probabilmente, oltre che in un diffuso effetto placebo, anche nell'efficacia di alcuni interventi, come quelli chirurgici, e nel lento affermarsi di una farmacopea "dei semplici" che consente, entro molti limiti, una terapia efficace per alcuni tipi di patologia. L'esempio obbligato è quello della china, rimedio importato dal Perù, il solo febbrifugo in grado di tenere sotto controllo anche febbri come quelle malariche.

Una malattia dal “nuovo” mondo: la sifilide

di Maria Conforti

In un passo dell’*Anathomice*(1502) Alessandro Benedetti riporta una delle prime osservazioni sulle insolite tumefazioni osservate sulle ossa di una donna morta di “morbo gallico”. A suo parere, la malattia deriva dal contatto sessuale con un ammalato, ed è stata fino a quel momento del tutto ignota alla medicina. Negli anni Novanta del secolo si diffonde in Europa, con una rapidità che provoca lo sconcerto dei medici e la disperazione dei pazienti, una malattia sconosciuta e terribile: pur non avendo effetti letali immediati, e anzi essendo caratterizzata da lunghi periodi di apparente remissione, porta a mutilazioni gravissime e conduce a una vita di umiliazioni e difficoltà, oltre ad avere effetti ereditari non trascurabili. Fin dal primo momento risulta evidente che la sifilide è trasmessa per via sessuale; come sempre accade in questi casi, la malattia viene così associata a concetti quali l’impurità e l’immoralità, e, nonostante la sua ampia diffusione, coloro che ne soffrono sono colpiti da un grave stigma sociale. Nel caso della sifilide, il gruppo degli “untori” è identificato nelle prostitute, e la causa della malattia ricondotta in prima istanza ai peccati delle donne che esercitano questa professione e di coloro che hanno avuto con loro rapporti sessuali. Lo sforzo di “allontanare” il male, e considerarlo qualcosa di altro e lontano dalla propria comunità di riferimento, è registrato nelle variazioni dei suoi nomi: lo si definisce di volta in volta morbo*gallico, spagnolo, napoletano, indico, polacco, tedesco*, rendendo evidente il tentativo di identificare di preferenza i diffusori della malattia in una popolazione o nazione nemica. Il morbo sembra aver avuto origine in Italia, e la sua diffusione è stata osservata per la prima volta nell’armata di Carlo VIII nel momento della conquista del Regno di Napoli. La parola sifilide, un neologismo grecizzante, risale invece al 1530, quando il medico Girolamo Fracastoro descrive la malattia in un poema autobiografico,*Syphilis, sive de morbo gallico*.

La disputa che immediatamente si accende riguarda però l’eventuale novità del morbo, la cui sintomatologia, pur impressionante per l’evidenza dei suoi segni e per la rapidità del suo decorso, non è riportata da nessun autore antico noto. Niccolò Leoniceno, come altri medici suoi contemporanei, è dell’idea che i testi che ne contenevano la descrizione fossero andati dispersi. Per lui, come per i sostenitori più accaniti di un ritorno alle fonti antiche e più pure della medicina, la sapienza dei Greci non poteva che rappresentare un vertice inattingibile che ai moderni era solo dato recuperare, non modificare o arricchire. Ma i più avveduti, come appunto Benedetti, la descrivono senza esitazioni come una malattia del tutto nuova. La questione non è ancora risolta definitivamente. Infatti, nonostante periodicamente sia annunciato il ritrovamento di resti umani precedenti l’arrivo degli Europei nelle Americhe, e che porterebbero le tracce di lesioni sifilitiche – particolarmente evidenti a livello osseo –, finora non sono state trovate prove scientifiche convincenti né a conferma di una presenza della sifilide in Europa prima degli ultimi anni del XV secolo, né dell’esistenza di sindromi attenuate ma riconducibili al batterio*treponema pallidus*, che causa la malattia. Si può dunque ipotizzare che la malattia sia stata effettivamente introdotta in Europa dal continente americano in seguito alle spedizioni spagnole, e che la sua disastrosa diffusione e pericolosità siano state dovute all’assenza nelle popolazioni al di qua dell’oceano di un’immunità acquisita, che proteggeva, almeno in parte, le popolazioni amerindie. A questo proposito, è importante sottolineare come lo scambio di malattie infettive con il mondo “nuovo” sia stato del tutto sbilanciato a svantaggio delle popolazioni native americane. A parte i disastrosi effetti

demografici dello sfruttamento coloniale, che non ebbe alcun riguardo per le culture e gli usi che incontrava, configurando così casi di veri e propri genocidi, le malattie importate dagli Europei, anche quelle che non avevano un'alta letalità, come il vaiolo, decimarono popolazioni che avevano appunto basse o inesistenti difese immunitarie specifiche.

La medicina si trova dunque, come già era avvenuto con le nuove specie botaniche e i nuovi rimedi, a dover "catalogare" e accettare realtà patologiche estranee al quadro della scienza costituita. Questo avviene con comprensibili difficoltà e resistenze. Non è un caso che i due principali mezzi terapeutici impiegati contro la sifilide siano le infusioni di guaiaco (il "legno santo"), una pianta anch'essa proveniente dalle isole caraibiche, e le unzioni e fumigagioni di mercurio, caratteristiche della medicina chimica. Queste ultime, data l'estrema tossicità del metallo, provocano effetti collaterali quasi peggiori del male: caduta dei denti e dei capelli, gravi lesioni cutanee, e perfino la morte del paziente. Entrambi i rimedi provengono dunque da farmacopee "nuove", l'una per ragioni geografiche e l'altra perché originata e utilizzata in un ambito, quale quello della pratica chimica, estraneo e spesso ostile alla medicina ufficiale. L'endemia di sifilide provoca anche un altro effetto, visibile sul lungo periodo: la creazione degli "ospedali degli Incurabili". Come si è visto, le istituzioni ospedaliere si vanno trasformando proprio in questo periodo, perdendo il loro carattere di generico ricovero per pellegrini, vagabondi, bambini abbandonati, per diventare istituzioni a carattere più specificamente medico-assistenziale. La sifilide contribuisce sia a incrementarne la costruzione e la diffusione – "ospedali degli Incurabili" vengono allestiti in quasi tutte le maggiori città italiane, e spesso hanno conservato nei secoli questo nome, anche quando sono stati adibiti ad altre funzioni – sia a portare in evidenza, sulla scena urbana come su quella medica, una malattia cronica la cui causa non è da ricercare nel regime di vita o nella costituzione individuale, ma in un imprecisato "veleno" che attacca le parti più intime del corpo. Negli "ospedali degli Incurabili" ci si prende cura – nei limiti in cui ciò può avvenire – di questi malati, distribuendo gratuitamente il legno santo e altri medicamenti, e riorganizzando l'architettura di queste istituzioni in modo significativo.

Sul piano della riflessione scientifica ed eziopatogenetica, la comparsa della sifilide segna un mutamento che in principio sembra di scarso rilievo, ma che getta le basi per una delle più significative "rivoluzioni" nel pensiero medico, la scoperta del mondo dell'infinitamente piccolo e il riconoscimento del ruolo svolto dagli agenti patogeni viventi. La microbiologia è una scienza del tardo Ottocento, ma il sapere medico è costretto, già al principio del XVI secolo, a prendere atto di fenomeni incompatibili con il quadro esplicativo ippocratico-galenico. Per la medicina antica la spiegazione delle malattie contagiose ed epidemiche era da ricercare in "aria" cattiva, miasmi che si sprigionavano dalla terra o erano originati da fenomeni celesti. Con un certo sforzo, anche il fenomeno del contagio poteva essere accomodato all'interno di questo quadro, e le insorgenze periodiche della peste erano infatti spiegate in termini miasmatico-epidemici. Nel caso della sifilide questo adattamento non è possibile. L'evidenza del contagio per via sessuale, e il suo carattere esclusivo nel determinare la malattia, sono empiricamente evidenti, e al più si può concedere che vi sia un ruolo per la "costituzione" dei singoli individui, più o meno ricettivi all'infezione. Nessun miasma può essere invocato per un male la cui insorgenza è legata così evidentemente a episodi specifici di contatto con ammalati o ammalate. Si ritiene che la "putredine", considerata la causa materiale della malattia, possa originarsi nel corpo di un malato per poi trasmettersi a un altro; ma anche questa spiegazione presenta problemi non indifferenti.

Lentamente si fa strada l'ipotesi che il veleno della sifilide possa essere in qualche maniera "vivo". Il medico veronese Girolamo Fracastoro, del cui poema si è già detto, influenzato dal*revival*delle teorie atomistiche antiche, e in particolare lucreziane, individua la causa del male in*seminaria*, entità capaci di trasmettersi da un individuo all'altro e di "germogliare", analogamente ai semi delle piante, nell'organismo. La strada per una riconsiderazione del quadro nosologico ed eziopatogenetico antico viene così aperta da una malattia che proviene dal mondo "nuovo".

Il corpo come laboratorio: la medicina chimica

di Maria Conforti

In Età Moderna l'alchimia e la chimica non sono chiaramente distinte: non è possibile una distinzione netta, come quella che può essere tracciata tra la chimica moderna e quella post-lavoisieriana, caratterizzata da una quantificazione spinta e da una sperimentazione controllata. In origine una pratica di origine araba, che faceva riferimento a testi antichi e a filosofie neoplatoniche ed ermetiche, l'alchimia lavorava sulla possibilità di trasformare le sostanze, soprattutto quelle di origine minerale, utilizzando il fuoco, ma anche tecniche specifiche – la distillazione – o le reazioni tra le diverse sostanze. Ai quattro elementi e qualità della filosofia aristotelica (e della medicina umorale) gli Arabi avevano aggiunto due sostanze specifiche della costituzione dei metalli, lo zolfo e il mercurio. Né i metalli, né lo zolfo né il mercurio devono essere intesi qui come le sostanze che oggi conosciamo e che hanno lo stesso nome. L'alchimia medievale è stata molto vicina alla medicina, sia dal punto di vista della pratica, sia perché oltre alla preparazione di diversi rimedi, tra cui la celebre*aqua vitae*o*aqua ardens*(alcool), uno dei suoi fini era il ritrovamento di una sorta di panacea universale, variamente definita, ma che può essere ricondotta al termine generale di elisir vitae: una sostanza con miracolosi poteri di guarigione e rigenerazione il cui mito può essere messo in parallelo con quello, più noto, della possibilità di trasmutare i metalli in oro. Uno dei tratti distintivi dell'alchimia e della chimica è la credenza nell'esistenza dello*spiritus*o pneuma, anche identificato con una "quinta essenza" semimateriale: un'entità in grado di mediare tra il mondo materiale e tangibile e l'anima del mondo, o la divinità. Lo spirito, come altri "fluidi invisibili" che animano i corpi, è un'entità di lungo periodo nella filosofia naturale e nella medicina occidentale: vi faranno ricorso anche insospettabili protagonisti dell'età della rivoluzione scientifica, alla ricerca di una spiegazione di fenomeni non riconducibili ai principi meccanicistico-quantitativi, tra cui l'animazione vitale degli organismi viventi.

Il medico svizzero Theophrastus Bombast von Hohenheim, che assume il nome di Paracelso, utilizza le teorie alchemiche, ma anche motivi neoplatonici e mistici, nel quadro di una filosofia naturale incentrata su un complesso sistema di corrispondenze fra macro e microcosmo, per elaborare una teoria originale, a tratti oscura e difficile, ma che contiene un'intuizione geniale: il corpo umano funziona come un alambicco, uno strumento per la distillazione, dove le sostanze interagiscono, e dove avvengono reazioni e fenomeni di tipo chimico: distillazioni ma anche fermentazioni, calcificazioni, trasmutazioni. L'intuizione di Paracelso, ripresa dalla corrente della "iatrochimica", la medicina chimica, darà origine a sviluppi di grande importanza nei secoli successivi. Ma gli inizi di questa filosofia e pratica medica, a differenza di quelli dell'altra disciplina che rivoluziona la medicina moderna, l'anatomia, non sono illustri, e anzi si svolgono in ambienti umili e "irregolari", lontani dalla vita scientifica ben regolata delle università. Non si sa neppure se Paracelso, che si autodefiniva medico, si sia addottorato, come dice, all'Università di Ferrara: della sua permanenza presso lo Studio italiano non resta traccia documentaria. Per tutta la vita egli peregrina da una città all'altra nell'area che va dalla Svizzera all'Austria, alla Renania meridionale, e che coincide con l'area di prima e più ampia diffusione della Riforma protestante: non solo della sua versione ufficiale, ma anche dei suoi movimenti più radicali, tra cui quello degli Anabattisti. È così a Salisburgo, Strasburgo, Basilea, Colmar, Norimberga, San Gallo, Merano e Augusta, in Carinzia, dove muore: la sua vita errante e lontana dall'ideale del dotto umanista, che diviene motivo di aneddoto e di polemica

feroce, ci mostra piuttosto un praticante della medicina eterodosso e inquieto, che si sposta di frequente e che non sempre è all'altezza delle sue roboanti promesse di guarigione, ma che cura anche i rappresentanti delle classi meno elevate e scrive in tedesco e non in latino, una scelta molto significativa. Paracelso si interessa, sia dal punto di vista teorico che pratico, alle condizioni dei minatori del Tirolo, ponendo fra i primi la questione delle malattie degli "artefici", legate a condizioni di lavoro specifiche, che sarebbe stata affrontata sistematicamente solo in seguito. Alla Riforma è certo vicino (anche se non abbandona mai ufficialmente la fede cattolica): ne ricava una retorica del "nuovo", di una contrapposizione radicale alla filosofia medica galenica e genericamente alle "scuole" (anchequelle umanistiche), e una visione del mondo incentrata sull'illuminazione individuale e l'escatologia che, anche se oggi può apparirci poco "scientifica", è stata in realtà una forza di grande importanza nel sovvertire l'immagine tradizionale della natura, ereditata dall'Antichità e irrigidita nelle categorie aristoteliche.

Per Paracelso il medico deve essere chimico, deve cioè conoscere i processi di trasmutazione delle sostanze. L'intero mondo naturale, e quindi anche il corpo umano, può essere ridotto ai tre principi o essenze: sale, zolfo e mercurio, che corrispondono non solo a sostanze materiali, ma anche a proprietà (il sale conserva, lo zolfo è un principio igneo, il mercurio è volatile). Sale, zolfo e mercurio costituiscono i corpi, soppiantando gli umori; le malattie quindi non derivano da uno squilibrio umorale, ma sono originate da semi e quindi sono specifiche, una teoria che avrebbe goduto di particolare fortuna nei secoli successivi. Ma il settore più innovativo della medicina paracelsiana, e quello che ha maggiore diffusione anche in presenza di una teoria fisiologica non chimica, sia umorale o "moderna", è la terapeutica, e più specificamente la farmacologia – anche se una delle opere più fortunate e diffuse del medico svizzero è un manuale di chirurgia (*Der grossen Wundartzney*, 1536). Se la dottrina paracelsiana delle*signaturae*– piante o animali curano organi o sintomi con cui la loro immagine ha affinità – ci appare un residuo della magia naturale rinascimentale, l'adozione di rimedi preparati con tecniche chimiche, in particolare la distillazione, con cui le sostanze sono purificate per estrarne i principi attivi, e l'utilizzazione spinta di sostanze metalliche e minerali, in particolare l'antimonio e il mercurio, per la preparazione di farmaci, segnano una novità importante e, pur fra mille pericoli per i pazienti, contribuiscono a un radicale ripensamento della farmacologia. L'arte di "separare" la parte buona o pura delle sostanze dalle scorie, l'arte spagirica, diviene il contrassegno della medicina chimica; il medico deve agire in modo da favorire il processo di "separazione" nei corpi, portandoli alla guarigione.

Nonostante i molti nemici – anche postumi – di Paracelso, la diffusione delle sue dottrine dopo la sua morte è notevole, anche se avviene a livelli diversi: non sempre, anzi piuttosto raramente, l'adozione di teorie chimiche per la spiegazione di alcuni fenomeni fisiologici e patologici implica l'adesione completa al paracelsismo e alla sua complessa metafisica, o alle dottrine dei seguaci del medico svizzero, che oltretutto nel mondo cattolico sono considerate eretiche, perché provenienti da aree protestanti, e quindi passibili di censura e pericolose da sostenere in pubblico. La farmacopea "chimica" suscita grande allarme, sia per ragioni scientifiche che per ragioni pratiche e di controllo dei medicamenti e della pratica degli speziali. Nel 1566 la facoltà di medicina della Sorbona, a Parigi, vieta l'uso dell'antimonio; in Germania, dove i paracelsisti sono protetti da diversi principi, soprattutto tra i riformati, ed entro certi limiti in Italia, dove la sperimentazione chimica è già diffusa anche prima di Paracelso, la tolleranza è molto maggiore. La chimica, anche la chimica medicinale, è sperimentata in pratica: ad esempio nella Fonderia medicea di Firenze, un vero e proprio laboratorio, e nell'officina chimica annessa all'Orto di Pisa. Ma

la medicina chimica trova spazio soprattutto presso i pazienti, impazienti di fronte alla lunghezza e spesso alla scarsa efficacia immediata della medicina tradizionale; e presso artigiani e pratici come gli speziali, che comprendono rapidamente le potenzialità commerciali dei rimedi chimici, o come i chirurghi, che già dal tardo Medioevo facevano uso di sostituti "chimici", ad esempio, dei cauteri. E la cultura chimica si diffonde in modo privilegiato nelle Accademie, che riuniscono dotti e filosofi naturali e si contrappongono alla cultura universitaria. La medicina e la farmacopea chimica si giustificano anche con la necessità di far fronte, con nuovi rimedi, a malattie nuove, come la sifilide.

Bibliografia

Il Rinascimento della medicina

Antichi testi, nuova medicina

Ferrari G., *L'esperienza del passato. Alessandro Benedetti filologo e medico umanista*, Firenze, Olschki, 1996.

Fortuna S., *Nicolò Leoniceno e la traduzione latina dell'Ars medica di Galeno*, in Garzya A., Jouanna J. (a cura di), *I testi medici greci. Tradizione e ecdotica, Atti del III Convegno Internazionale. Napoli, 15-18 Ottobre 1997*, Napoli, D'Auria, 1999.

Fortuna S., *Galeno latino*, 1490-1533,"Medicina nei Secoli", 17, 2005.

Mugnai Carrara D., *La biblioteca di Niccolò Leoniceno tra Aristotele e Galeno: Cultura e libri di un medico umanista*, Firenze, Olschki, 1991.

Imparare a essere medici nel Rinascimento. Le università tra sapere tradizionale e innovazione

Bylebyl J., *The School of Padua: Humanistic Medicine in the Sixteenth Century*, in Webster C. (a cura di), *Health, Medicine, and Mortality in the Sixteenth Century*, Cambridge University Press, 1979.

Grafton A., Siraisi N. (a cura di), *Natural particulars. Nature and the disciplines in Renaissance Europe*, Cambridge, The MIT Press, 1999.

Mac Lean I., *Logic, signs and nature in the Renaissance: the case of learned medicine*, Cambridge University Press, 2001.

Siraisi N., *Medicine and the Italian Universities*, 1250-1600, Leiden, Brill, 2001.

Andrea Vesalio e l'anatomia di osservazione

Carlino A., *La fabbrica del corpo. Libri e dissezione nel Rinascimento*, Torino, Einaudi, 1994.

Ferrari G., *Public Anatomy Lessons and the Carnival: the Anatomy Theatre of Bologna*, "Past and Present", 117, 1987.

Nutton V., *Introduction a Vesalius A., De humani corporis fabrica*, ed. elettronica (http://vesalius.northwestern.edu/flash.html)

O'Malley C. D., *Andreas Vesalius of Brussels, 1514-1564*, University of California Press, 1964.

Medici e pazienti: il governo della salute

Cipolla C.M., *Public Health and the Medical Profession in the Renaissance*, Cambridge University Press, 1976.

Henderson J., *The Renaissance Hospital*, Yale University Press, 2005.

Park K., *Doctors and Medicine in Early Renaissance Florence*, Princeton University press, 1985.

Pastore A., *Le regole dei corpi. Medicina e disciplina nell'Italia moderna*, Bologna, Il Mulino, 2006.

Una malattia dal "nuovo" mondo: la sifilide

Pastore A., Peruzzi E. (a cura di), *Girolamo Fracastoro*, Firenze, Olschki, 2006.

Nutton V., *The Seeds of Disease: An Explanation of Contagion and Infection from the Greeks to the Renaissance*, in Id., Democedes to Harvey, Londra, Variorum Reprints, 1988.

Quétel C., *Le mal de Naples. Histoire de la syphilis*, Paris, Seghers, 1986.

Il corpo come laboratorio: la medicina chimica

Pagel W., Paracelso. *Un'introduzione alla medicina filosofica del Rinascimento*, Il Saggiatore,

Milano 1989.
Webster C., *Paracelsus. Medicine, Magic and Mission at the End of Time*, New haven (Conn.), Yale University Press, 2008.
Henderson J., *The Renaissance Hospital*, New Haven (Conn.), Yale University Press, 2005.

La medicina moderna: Seicento

William Harvey: lo sperimentalismo e la circolazione del sangue

di Valentina Gazzaniga

Nel 1628 esce a Francoforte uno dei libri destinati a cambiare la storia della medicina occidentale e a spazzare via alcune delle più tenaci idee galeniche in tema di anatomia e fisiologia. Si tratta dell'*Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus*, opera di un giovane medico inglese il cui corso di studi in medicina, intrapreso a Cambridge, termina a Padova sotto la guida di Girolamo Fabrici di Acquapendente, nel 1602. Sono gli anni in cui a Padova, sulla cattedra di matematica, insegna Galileo Galilei, che lì trascorre "li diciotto anni migliori di tutta la mia età", fondando la "scienza nuova". La storiografia ha a lungo discusso sulla possibile o reale influenza delle idee galileiane sulle proposte fisiologiche avanzate da Harvey e sull'influsso che il metodo matematico sperimentale ha potuto avere sul concepimento e sulla stesura del*De motu cordis*. Non è possibile fornire una risposta certa a queste domande: se certamente Harvey ha respirato il clima intellettuale dell'Università di Padova nei primi anni del Seicento, e se probabilmente il suo nome può essere annoverato tra quelli dei molti curiosi ed entusiasti che andavano a seguire le lezioni di Galilei (per la fama di novità che esse si erano guadagnate nell'ateneo patavino), non abbiamo a disposizione documenti di sorta che attestino la reale frequenza di quei corsi da parte di Harvey, né testimonianze su un avvenuto contatto tra il giovane Harvey e il professore di matematica. L'influsso di Galilei sulla teoria della circolazione del sangue enunciata nel*De motu cordis*è, pertanto, da considerarsi solo come una suggestiva ipotesi, senza alcun dato effettivo che la corrobori.

La medicina di primo Seicento è ancora fortemente debitrice all'impianto della scienza antica e in particolare all'idea galenica che il sangue si muova all'interno del corpo con un movimento centrifugo, che lo porta dal suo centro di generazione – il fegato, nelle idee di Galeno – verso la periferia del corpo, dove viene impiegato come strumento di costruzione e nutrizione delle parti. Le idee galeniche richiamavano, infatti, l'immagine di un corso d'acqua con una sorgente unica (il fegato), da cui si dipartono molti rivoli, via via più piccoli, destinati a perdersi nel terreno per nutrirlo e renderlo fertile, fino alla loro totale scomparsa. L'acqua del fiume/sangue si genera per elaborazione del cibo, trasformato dallo stomaco in chilo e inviato verso il fegato, dove lo pneuma vegetativo lo trasforma in nutrimento del corpo, veicolato dalle vene verso la periferia. Le arterie, condotti di maggiore diametro, sono destinate nell'idea galenica al trasporto degli spiriti che si originano dall'aria, agenti della sensibilità e del moto e garanti del mantenimento di una temperatura corporea costante. Dal fegato il sangue raggiunge tutti i distretti del corpo e tutte le parti che hanno bisogno di ricevere nutrimento; tra esse c'è certamente anche il cuore, organo della respirazione, la cui fase attiva, in cui gli spiriti vengono messi in movimento nelle arterie, è la diastole. Il sangue, necessario per il movimento cardiaco e l'assolvimento delle funzioni cui è preposto, arriva al cuore attraverso un condotto che penetra direttamente nel ventricolo destro. L'indagine autoptica conferma a Galeno la correttezza della sua ipotesi anatomica, perché effettivamente rivela presenza di sangue in quella sede anatomica. È quando si passa a dissezionare la parte sinistra del cuore che sorgono i problemi; certamente Galeno non si spiega facilmente come accada che il ventricolo, nella sua idea destinato ad accogliere e a mandare per il corpo pneuma vitale, sia pieno anch'esso di sangue. La necessità di spiegare per quale via quel sangue sia

pervenuto al cuore sinistro genera così l'idea che il setto interventricolare, a prima vista una membrana compatta e salda, sia in realtà attraversato da una miriade di fori piccolissimi, invisibili ad occhio nudo. I piccoli fori, che replicano nella membrana interventricolare il modello del*cribrum*(filtro) che Galeno utilizza spesso per spiegare il funzionamento di alcune strutture anatomiche, consentirebbero il passaggio del sangue dal ventricolo destro, dove arriva dal fegato, al sinistro senza necessità di postulare altre vie anatomiche. Il modello del filtro, utilizzato da Galeno, tra gli altri casi, per spiegare il meccanismo di produzione ed escrezione dell'urina e il suo passaggio dai reni alla vescica, viene quasi universalmente accolto nella medicina dei secoli successivi.

Solo pochi autori cinquecenteschi, alcuni dei quali non medici, hanno sostenuto idee sulla fisiologia sanguigna che si discostano dalla teoria galenica: tra questi, un posto di spicco riveste Michele Serveto, che nella sua*Christianismi restitutio*, un'opera teologica del 1553, aveva parlato di un passaggio del sangue attraverso i polmoni. L'opera di Serveto gli procura, per alcune delle tesi religiose che contiene, l'accusa di eresia che lo conduce al rogo nel 1553. Anche alcuni anatomisti descrivono il passaggio polmonare del sangue, confutando così in modo indiretto l'idea galenica dei fori del setto; Realdo Colombo, allievo a Padova di Andrea Vesalio, durante gli anni del suo insegnamento anatomico all'Università di Pisa elabora la teoria della piccola circolazione del sangue, che pubblica nell'opera*De re anatomica*, del 1559. Realdo, sulla scia delle osservazioni dello stesso Vesalio, che erano giunte alla cauta negazione dell'esistenza dei*foramina*del setto, dimostra per via sperimentale che il sangue passa attraverso la "vena arteriosa" (oggi arteria polmonare) nei polmoni, dove si arricchisce di sangue, trasportato poi al ventricolo sinistro per mezzo dell'"arteria venosa" (oggi vena polmonare); egli sostiene, inoltre, che la fase attiva del cuore è la sistole, e non la diastole, come nelle idee galeniche. Andrea Cesalpino definisce il cuore come il centro del movimento ematico eliminando, in questo modo, il primato attribuito da Galeno al fegato. Gli studi anatomici di Cesalpino sulle valvole cardiache, nonché le sue osservazioni sperimentali sui fenomeni che si produconoper legatura delle vene dell'avambraccio, che si accompagnano alle osservazioni di Girolamo Fabrici di Acquapendente sulla presenza e sulla funzione delle valvole nelle vene (che Fabrici individuava, nel trattato*De venarum ostiolis*del 1603, nel rallentamento del flusso del sangue dal cuore alle periferie), trovano il loro compimento nell'opera di William Harvey, che colloca quelle osservazioni, spesso incomprese dai loro stessi autori, in un quadro concettuale coerente; essa rappresenta lo straordinario frutto di una riflessione sistematica sulle fonti, rilette alla luce del metodo matematico di stampo galileiano. La grande novità concettuale dell'opera di Harvey non fa, tuttavia, di lui un radicale innovatore: cresciuto negli ambienti dell'aristotelismo padovano, egli ne riflette bene le suggestioni e le idee fisiologiche. La centralità stessa attribuita al cuore,*primum vivens e ultimum moriens*, che ribalta gli schemi encefalocentrici di tradizione più strettamente ippocratica, ha origine diretta nel pensiero di Aristotele. Altri aspetti del pensiero harveyano, come l'idea che il sangue sia il vero motore del corpo e la causa finale dell'organismo, l'origine dei principali fenomeni della vita e la sede del calore innato che ne consente il mantenimento, costituiscono invece dei punti di allontanamento dalle idee aristoteliche. Harvey concilia bene l'aristotelismo di fondo delle sue posizioni, che costituisce una delle più sentite matrici culturali del suo pensiero, con l'adozione del metodo quantitativo. A questo egli fa ricorso quando si propone di spiegare attraverso un nuovo sistema la questione antica del movimento del sangue all'interno del corpo: egli calcola, dopo attenta considerazione della quantità totale di sangue contenuta all'interno di un corpo, quanto ne venga effettivamente espulso dal ventricolo sinistro in una unità di

tempo predeterminata. Il risultato dei suoi calcoli dimostra che la quantità di sangue che il cuore invia nell'aorta in un arco di tempo di mezz'ora è di un gran numero di volte superiore a quella contenuta all'interno del corpo, dimostrando che la tesi galenica di una continua produzione del sangue per digestione e cottura dei cibi inseriti e della sua perdita continua nel corpo ai fini della costruzione di carne, nervi, tendini, ossa e quant'altro non è sostenibile. Essa va piuttosto sostituita con l'idea che il sangue che viene spinto nell'aorta sia sempre lo stesso e che poi, attraverso un movimento di*circulatio*corporea la cui immagine richiama molto quella dei pianeti che orbitano attorno al Sole (il cuore stesso viene paragonato espressamente da Harvey al Sole), al cuore ritorni, in un processo continuo che si svolge all'interno di un circuito chiuso. Il sangue, insomma, non si consuma nella formazione e nell'accrescimento delle parti: "Mi sono accorto – scrive Harvey – che il succo degli alimenti ingeriti non poteva bastare ad evitare che le vene si svuotassero e rimanessero completamente prosciugate, e che d'altra parte le arterie scoppierebbero a causa dell'eccessiva quantità di sangue che vi penetra, se il sangue delle arterie in qualche luogo non rifluisse nuovamente nelle vene e non tornasse indietro al ventricolo destro del cuore. Per parte mia, ho iniziato a riflettere tra me e me se il sangue non avesse una specie di movimento quasi circolare, che poi ho trovato esser vero" (trad. di G. Ongaro). Harvey è profondamente consapevole del portato innovatore della sua teoria, ed esprime chiaramente il timore che la fede tradizionale nella fisiologia cardiaca ed ematica galenica possa costituire un ostacolo difficile da abbattere; la sua teoria, invece, malgrado alcune opposizioni anche violente da parte di galenisti di stretta fede, incontra subito il favore della comunità scientifica. L'idea che attraverso il movimento circolare del sangue si possano far trasportare in modo diretto farmaci in ogni parte del corpo è confermata da Harvey stesso dall'osservazione di quanto rapidamente si espanda all'interno di un corpo il veleno del morso del serpente, nonché dalla considerazione che anche alcuni principi attivi, come quelli dell'aloe, della cantaride o dell'aglio, pur applicati esternamente, possano essere assorbiti per via cutanea dalle vene che li diffondono ovunque. Questo va incontro ad alcune pratiche che speziali e chirurghi già da tempo andavano sostenendo, ed inaugura una lunga stagione di sperimentazione sulla trasfusione sanguigna e sulla somministrazione di medicamenti per via ematica. Nel 1666 Richard Lower, un medico di Oxford, comunica i risultati degli esperimenti da lui condotti di trasfusione del sangue di un animale in un altro animale; nell'anno successivo, lo stesso Lower insieme a Edmund King tenta una trasfusione di sangue di pecora all'uomo, per curare i sintomi psichiatrici di uno studente di teologia dell'Università di Cambridge. Questi primi tentativi, ovviamente, vanno incontro a facili insuccessi e, nella quasi totalità dei casi, alla morte dei soggetti trasfusi. In Italia, pochi anni dopo la pubblicazione del lavoro di Harvey, Francesco Folli mette a punto uno strumento per eseguire le trasfusioni, composto da una cannula da inserire nella vena e da un condotto fatto di visceri animali, dei cui usi discute nel trattato, del 1680,*Stadera Medica*nel quale, oltre la medicina infusoria ed altre novità, si bilanciano le ragioni favorevoli e contrarie alla trasfusione del sangue; a Roma, Guglielmo Riva, archiatra di Clemente XI, tenta ugualmente per via sperimentale la somministrazione di sangue animale all'uomo. I ripetuti insuccessi della tecnica portano al divieto di praticarla in molti paesi europei.

Iatromeccanica e iatrochimica tra Italia e Inghilterra

di Maria Conforti

La chimica applicata alla medicina, la iatrochimica, diffusasi in Europa dopo la morte di Paracelso, diviene più raffinata e complessa grazie a figure di medici quali il danese Petrus Severinus e il fiammingo Jan Baptiste Van Helmont. Quest'ultimo viene da un ambiente di alta cultura; influenzato dal paracelsismo, applica però alla chimica principi di quantificazione ed esperimento. Pur rimanendo legato all'idea dell'azione a distanza di sostanze e oggetti – crede nella "cura magnetica", ovvero nella possibilità di curare le ferite applicando un medicinale all'arma che aveva offeso e non al corpo del paziente – e all'esistenza di forze invisibili in azione nel mondo naturale, convinzioni che gli procurano molti problemi con le autorità religiose (cattoliche) del proprio paese, Van Helmont sistematizza le acquisizioni della chimica medica. Studia i residui aeriformi dei processi chimici, chiamandoli*gas*, descrivendo tra l'altro l'ossido di carbonio. Applica le conoscenze chimiche ai processi organici, come la digestione, di cui riconosce il carattere di processo causato da un principio acido; e contribuisce a migliorare la farmacologia chimica, sperimentando l'azione del mercurio, o dello "spirito di vetriolo" come narcotico. Ma l'apporto principale al mutamento di orizzonte nella medicina, nel suo caso come in quello di tutti i "chimici", riguarda il modello eziopatogenetico. Anche Van Helmont aderisce al nuovo modello paracelsiano di spiegazione delle patologie, di cui nega il carattere di sbilanciamento umorale, e che considera caratterizzate ciascuna da uno specifico ens o semen; una soluzione "ontologica" al problema eziopatogenetico che come già detto contribuisce non poco all'adozione, presso molti medici, di una versione "moderata" di iatrochimica. Per Van Helmont ciascun ente, organismo o seme di malattia, o anche organo, possiede uno specifico "programma di azione", detto archeus, latente fino al momento in cui qualche intervento esterno non ne determini l'esplicazione: una concezione molto avanzata, che contribuisce a spostare l'attenzione dalla malattia "olistica" della medicina umorale nella direzione "localistica" verso cui spingono anche le attività dei chirurghi e le prime acquisizioni anatomopatologiche. Van Helmont sostiene anche che la "febbre" (un'entità nosologica indeterminata, ma onnipresente nella classificazione delle patologie fin dall'Antichità) rappresenta un processo reattivo dell'organismo all'attacco esterno, e non è quindi una malattia "in sé". Questa rivoluzionaria teoria porta i medici chimici al rifiuto della principale terapia corrente, il salasso, a favore di interventi più specifici e meno debilitanti per il paziente.

La iatrochimica è una filosofia medica innovativa, che raccoglie consensi tra i "pratici" in tutta Europa, pur non riuscendo, di fatto, a scalzare la medicina galenica e tradizionale, che rimane dominante nella pratica di cura anche a fronte degli attacchi subiti nell'anatomia, nella fisiologia (Harvey) e nella pratica farmacologica e della materia medica. Ma l'innovazione dei "chimici" appare, nel corso del Seicento, meno promettente dal punto di vista intellettuale della corrente detta "iatromeccanica", che trae diretta ed esplicita ispirazione dalle innovazioni nel settore più avanzato della conoscenza scientifica dell'epoca, la meccanica – un insieme di discipline matematizzate, che oggi chiameremmo "fisiche", che spiegano i fenomeni naturali in termini di moto e misura. Oggi la nozione di "rivoluzione scientifica" è messa in discussione da una storiografia che sottolinea come il mutamento delle conoscenze sia stato meno deciso in alcuni settori, come appunto la medicina, rispetto ad altri, come l'astronomia. Ma anche la concezione dell'organismo e del corpo animale risente, inevitabilmente, degli avanzamenti nel campo della fisica,

benché – come si è visto nel caso di Harvey – esperimenti che facciano uso della quantificazione e della misurazione siano avvenuti anche prima di, o in parallelo con, la diffusione della nuova fisica. In Italia e poi in altre aree geografiche, specie Francia e Inghilterra, si tenta di ripetere i successi ottenuti in campo fisico creando una medicina "galileiana", "cartesiana" o "newtoniana", che pur restando per molti versi incompiuta e incapace di spiegare molti fenomeni "fini" (tra i quali la sensibilità, la riproduzione, la coscienza, e in generale la questione dell'animazione vitale) ha una notevole importanza nel ridefinire gli standard della ricerca, imponendo che gli esperimenti e le osservazioni siano verificabili e ripetibili, e nel porre la questione dell'utilizzazione da parte delle scienze della vita delle acquisizioni ottenute in altri ambiti disciplinari, quali l'idraulica o l'idrodinamica.

Il caso del massimo esponente italiano della iatromeccanica, il matematico messinese Giovanni Alfonso Borelli, è emblematico delle ambizioni e delle difficoltà di questo tentativo. Convinto galileiano, allievo di Benedetto Castelli, da cui apprende la dinamica dei fluidi, Borelli è una figura inquieta di rivoluzionario, anche politico: partecipa alla rivolta antispagnola nella sua città di origine, insegna alle Università di Messina e di Pisa, ed è un pensatore laico e radicale. La sua filosofia naturale è incentrata su un atomismo spinto che diventa uno dei principali obiettivi polemici della Chiesa, e che probabilmente era stato adottato anche da Galilei. I suoi lavori e la sua corrispondenza sono tra i più vivaci dell'ambiente post-galileiano, una testimonianza dell'alto livello della cultura scientifica italiana, ma anche dei pericoli connessi con l'attacco della Chiesa cattolica alla scienza moderna e con le difficoltà di finanziamento e incoraggiamento da parte dei ceti politicamente influenti. Il*patronage*dei Medici, la dinastia fiorentina che aveva protetto Galilei senza riuscire a evitargli il processo, consente la creazione di un'accademia, quella del Cimento (1657-1667), dominata appunto da Borelli, il cui personale programma di ricerca comprende, oltre allo studio della geometria e della fisica (problemi del moto, fisica dei cambiamenti distato) una spiegazione unificata generale della natura, e quindi anche del corpo umano e animale. Borelli si avvale, nella ricerca anatomica e fisiologica, della collaborazione di un medico e lettore universitario bolognese, Marcello Malpighi che è come lui schierato dalla parte dei "moderni", ma ha capacità di indagini anatomiche assai superiori. Borelli ha l'ambizione di ridurre tutti i moti del corpo umano e animale a categorie meccaniche, a movimenti indagabili per via geometrica e analoghi a quelli di leve, pulegge e "macchine" semplici. Ma di fronte a problemi più complessi, quali il meccanismo del moto muscolare o fenomeni come il moto involontario, Borelli non esita a far ricorso a spiegazioni di tipo "chimico", introducendo nella macchina del corpo l'azione e la reazione fra sostanze e perfino*spiriti*. Il suo capolavoro, il*De motu animalium*, pubblicato postumo nel 1681, mostra come la differenziazione netta tra iatromeccanica e iatrochimica sia storiograficamente discutibile, e come la ricerca faccia uso, nella realtà, di elementi tratti dall'una e dall'altra. La proposta di Borelli di un modello di corpo radicalmente nuovo, basato su atomi, geometria e meccanica, è però troppo teorica per essere accettabile in un ambiente scientifico nel quale sempre più si apprezzano ricerche puntuali, risultati specifici e una cautela – anche politica e religiosa – in materia di spiegazioni generalizzanti che a Borelli manca completamente. La vicenda dei suoi rapporti con Malpighi, amichevoli e poi finiti in una feroce incomprensione reciproca, mostra come la ricerca medica del secondo Seicento si vada orientando verso un empirismo pragmatico piuttosto che verso tentativi di sistematizzazione ormai anacronistici.

Questa impostazione puntuale e rivolta a chiarire questioni specifiche dà i suoi risultati migliori in Inghilterra e in Olanda, paesi che stanno emergendo sulla scena scientifica

europea, grazie a un forte progresso politico ed economico, e nei quali il peso della censura religiosa e politica, pur presente, non arriva a ostacolare le iniziative di ricerca. Le istituzioni scientifiche sono peraltro incoraggiate dal potere politico e favorite dalle necessità di avanzamento tecnologico connesse alla creazione di imperi coloniali: nel Regno Unito viene fondata un'accademia (inizialmente un circolo privato, poi un'accademia reale), la Royal Society (1660) a cui in pochi anni, a partire dal 1665, si affianca uno strumento comunicativo che si dimostrerà essenziale per lo sviluppo dello stile scientifico moderno, un periodico dedicato esclusivamente alla pubblicazione di articoli scientifici, le*Philosophical Transactions*(la rivista e la Royal Society esistono ancora oggi). Se la pratica medica, regolare e irregolare, fiorisce in una metropoli moderna e commercialisticamente attiva come Londra, la ricerca fisiologica e medica è portata avanti in un circolo detto dei "fisiologi di Oxford". Il piccolo centro universitario assiste infatti, fra gli anni Quaranta e gli anni Ottanta del Seicento, agli esperimenti e alle elaborazioni teoriche di un gruppo di medici che, ispirandosi alla chimica e alle teorie sull'elasticità dell'aria di Robert Boyle, si dedicano a chiarire il funzionamento di alcune attività cruciali dell'organismo: anzitutto il meccanismo della respirazione, che viene correttamente connesso all'esistenza nell'aria di una sostanza che non ha ancora il nome di ossigeno, ma quello di "nitro aereo", una sostanza che viene individuata come necessaria per il mantenimento delle funzioni vitali. Ma le ricerche prendono a oggetto anche il metabolismo, la digestione, il sangue e la sua funzione, sul quale scrive lo stesso Boyle, che pur non essendo medico è estremamente sensibile al tema dell'applicazione delle sue scoperte chimiche alle "scienze della vita". Atomista, anche se i suoi atomi sono dotati di qualità specifiche, Boyle non è uno iatrochimico di stretta osservanza, e anche nel suo caso, come in quello di Walter Charleton, Thomas Willis, Robert Hooke, Richard Lower, John Mayow, Francis Glisson, l'adozione di un modello meccanicistico riguardo la costituzione della materia e l'azione dei fluidi e dei solidi nell'organismo – non si dimentichi che i "fisiologi di Oxford" sono eredi intellettuali di Harvey – va di pari passo con l'analisi delle sostanze che lo compongono e che vi agiscono.

Le teorie della generazione da Harvey a Redi

di Valentina Gazzaniga

Dopo l'attacco portato da Vesalio, ancora galenista, alle teorie del corpo dell'antico maestro di Pergamo e la fondazione dell'anatomia cinquecentesca come nuova scienza del corpo volta alla correzione degli errori della tradizione medievale attraverso l'oggettivizzazione della realtà fisica, con i mezzi della dissezione anatomica; e dopo la proposta paracelsiana di un concetto di malattia di tipo protochimico, fondato non sugli umori e sulle qualità ippocratiche, ma sull'idea della reazione e interazione di sostanze chimiche, un ultimo baluardo concettuale della medicina antica ancora sopravvive nell'ambito delle scienze della vita e delle teorie sulla generazione.

I testi ippocratici, pure attraverso tutta una serie di varianti interne, avevano proposto l'idea che i processi di generazione fossero attivati dal concorso simultaneo di due diversi semi, l'uno maschile, l'altro femminile; quello maschile, prodotto ultimo della cozione del sangue o frutto del suo scuotimento nei canali del corpo durante il coito, che genererebbe una sorta di schiuma destinata alla fecondazione; quello femminile, non necessariamente identificabile con il sangue mestruale, non perfettamente visibile come quello maschile, emesso durante l'atto sessuale all'interno dell'utero, necessario come il seme del padre perché il bambino sia generato. La compresenza dei due semi è dimostrata nei testi ippocratici dalla somiglianza dei bambini, alternativamente e in modo equilibrato, tanto al padre quanto alla madre; se un figlio somiglia maggiormente a uno dei due genitori, questo indica semplicemente che il seme proveniente da quel genitore è più forte e più strutturato in qualità rispetto a quello dell'altro. I semi ippocratici sono il prodotto dell'intero corpo, e non di una sola delle sue parti; il loro incontro nell'utero dà origine a una serie di processi di concrezione e solidificazione progressiva, dai quali si genera, per perdita di umidità, l'embrione.

Alle teorie ippocratiche Aristotele oppone una serie di critiche serrate, la più importante delle quali riguarda la stessa esistenza di un seme femminile; egli sostiene piuttosto che la donna contribuisce ai processi di generazione attraverso la fornitura di una materia, il sangue mestruale, prodotto residuale della digestione del cibo che viene plasmato e acquista forma solo dopo il contatto con il seme maschile, portatore del principio vitale per eccellenza, il calore vitale. In una parola, il maschio provvede alla forma, la femmina alla materia, e a questo si limita il contributo femminile ai processi della generazione. La causa formale e finale coincide nelle opere aristoteliche con l'anima, e attribuisce al vivente forma corretta e moto attraverso il pneuma, veicolato dallo sperma; è pertanto importante che essa domini sulla causa materiale, fredda e imperfetta, che viene dal corpo della madre, perché il caso contrario genererebbe figli non compiuti o malformati o generazioni patologiche come la mola, una massa carnosa informe, un figlio non compiuto. La teratologia, disciplina che studia l'origine dei "mostri" di varie specie, animali e umane, fa ricorso alle teorie aristoteliche fino alla fine del XVII secolo per spiegare la nascita dei gravemente deformi, dei gemelli siamesi o semplicemente dei bambini portatori di deficit psichici, neurologici o morfologici.

Con le teorie della generazione antiche la medicina si confronta in modo piuttosto passivo fino alla metà del Seicento, quando un rinnovato interesse nei confronti dell'embriologia dà avvio a un lento processo di abbandono del dogma aristotelico. Lo

studio anatomico contribuisce certamente al rinnovamento delle teorie sulla generazione e formazione dell'embrione. Grandi anatomisti, come Girolamo Fabrici di Acquapendente, pure nell'ambito di una tradizione embriologica di stampo aristotelico, cominciano ad interessarsi dello sviluppo del pulcino all'interno dell'uovo e a chiedersi se sia effettivamente vero che l'animale si genera dall'albume. Fabrici, nel suo*Trattato sulla formazione dell'uovo e del pollo*, dato alle stampe postumo nel 1621, sostiene che il pulcino si generi attraverso un processo simile a quello per cui dal seme nasce una nuova pianta. William Harvey, allievo di Fabrici, è uno dei più precoci e significativi protagonisti di questo interesse embriologico: la sua opera*Exercitationes de generatione animalium*, data alle stampe nel 1651, già nel frontespizio sembra essere apportatrice di alcune novità concettuali importanti. L'immagine, infatti, rappresenta Zeus in trono, che sorregge un uovo aperto, dal quale fuoriesce una miriade di esseri viventi, lucertole, insetti alati, perfino un piccolo feto, sospeso in aria come se volasse. Sull'uovo è incisa la scritta*Ex ovo omnia*. Le teorie di Harvey espresse nel trattato sono di tipo epigenico, postulano cioè che la generazione degli esseri viventi avvenga principalmente per graduale aumento di complessità degli organismi, che si formano a partire da una massa originaria, detta uovo.

Va detto subito che le teorie epigeniche non esauriscono, in Harvey, la spiegazione di tutti i processi della generazione; egli, con Aristotele, crede che alcune nascite si verifichino per metamorfosi, cioè per generazione spontanea, secondo la teoria aristotelica per cui dalla sostanza in putrefazione si possono generare forme di vita diverse. Ciononostante, nei viventi l'epigenismo spiega il maggior numero dei processi generativi; gli embrioni si formano per addizione progressiva di parti, in modo che i processi di formazione del feto o dell'embrione animale e quelli di crescita finiscano per coincidere. Ogni essere vivente si genera da una materia originaria, ordinata e messa in movimento dalle segrete forze della natura, che agisce in accordo con la volontà divina tendendo al raggiungimento di un fine, l'armonia e la compiutezza del vivente. Harvey rifiuta, pertanto, l'idea ippocratica che l'origine dei viventi possa essere attribuita a un seme maschile, a uno femminile o alla mescolanza dei due diversi principi, ugualmente concorrenti alla generazione dei viventi; il feto non si sviluppa né dal seme né dal sangue mestruale, ma nasce a partire da una materia "propria", come fa il pulcino dall'albume, nell'uovo della gallina. Il motore dei processi di generazione è, dunque, inteso in senso pienamente aristotelico e vitalistico. La fecondazione viene spiegata in base a un modello contagionista di ispirazione fracastoriana: come accade nel caso delle malattie infettive, in cui un fomite è in grado di propagare il contagio, allo stesso modo il temporaneo e transitorio contatto tra semi diversi dà origine, per simpatia, a un processo di impressione della materia originaria, nella quale si avviano i processi successivi di formazione delle parti. "Il seme del maschio – dice Harvey – non solo non penetra nella cavità dell'utero, ma neppure la raggiunge e porta con sé una forza fecondatrice in virtù di una sorta di proprietà contagiosa".

In Harvey non esiste superiorità dell'essere maschile, come in Aristotele e in genere nella tradizione medica antica: l'uovo è una specie di "precursore indipendente" (W. Pagel), solo trasportato all'interno del corpo femminile come portatore di una materia omogenea, che non deriva né da mescolanze né da unioni di parti diverse. Essa assomiglia al liquido interno dell'occhio, che lo occupa totalmente e, nella sua assoluta trasparenza, è in grado di riflettere tutte le realtà del mondo. Essa si organizza spinta da una sorta di intelligenza divina, che è compresente sia nel corpo della madre che in quello del padre; è il punto da cui tutto ha inizio e, contemporaneamente, ilfine stesso della vita, che dirige il maschio verso la femmina per la riproduzione della specie. La prima parte ad essere generata nell'uovo dal principio primo, il liquido germinativo da cui tutte le cose prendono

avvio, è il sangue, che sostituisce, nella fisiologia di Harvey, il ruolo che Aristotele aveva attribuito al cuore come*primum vivens*; esso è dotato delle qualità ippocratiche del calore e dell'umidità, è un principio vitale pervasivo che si muove in tutto il corpo e il principale responsabile del corretto svolgimento dei processi vitali.

L'embriologia di Harvey è in gran parte una disciplina ancora aristotelica e il suo impianto è certamente antico; le ovaie non rivestono un ruolo particolare, e la loro funzione sembra essere ridotta a quella di organi secretori di liquidi lubrificanti. Solo nel 1667 l'anatomista danese Niels Stensen dimostra per via dissettoria che le ovaie di un pescecane producono uova, che fecondate scendono nell'utero avviando la formazione dei piccoli pesci; nel 1672, Reiner de Graaf afferma che nell'ovaio femminile, e particolarmente all'interno dei follicoli, si formano le uova. La teoria di de Graaf incontra subito molti sostenitori, soprattutto in ambito anatomico: Stensen, in particolare, ammette espressamente che le uova delle specie animali si producono all'interno delle ovaie. Anche Redi, come Stensen, accoglie l'idea che le ovaie siano la sede anatomica di produzione delle uova, che scendono nell'utero attraverso le tube. Secondo Redi, in accordo con Harvey, è il sangue a veicolare, diffondendosi all'interno del corpo, il seme maschile che garantisce la fecondazione. Questa tesi è in aperto disaccordo con le osservazioni del naturalista Antoni van Leeuwenhoek che, negli anni Settanta del Seicento, comunica alla Royal Society di Londra alcune sue osservazioni condotte attraverso l'uso del microscopio, tra le quali assume rilevo particolare la descrizione di*animalcula*presenti nello sperma. Sull'osservazione di van Leeuwenhoek si innesta un dibattito, destinato a durare a lungo, che vede contrapposti i pareri dei preformisti ovisti e degli animalculisti: entrambe le correnti sono convinte che l'embrione preesista, già completo in tutte le sue parti, ma i primi ritengono che esso sia contenuto nell'uovo, come accade nel caso del pulcino, gli altri all'interno dello spermatozoo, che veicola l'embrione, riproduzione perfetta e in miniatura dell'essere adulto, all'interno dell'utero perché in esso si compiano le fasi del suo accrescimento.

A questa corrente di studi e dibattiti puramente embriologici si affianca e si accompagna la riflessione sulla generazione spontanea. La convinzione che la putrefazione possa dare avvio a nuovi processi vitali è molto diffusa e rappresenta un importante tributo ancora pagato dalla medicina all'autorità aristotelica, attraverso la mediazione medievale del tomismo che ne aveva garantito una salda sopravvivenza. L'idea che dal disfacimento dei corpi organici si possano generare vermi, insetti, topi e altri animali è accettata ed è difesa strenuamente da gesuiti come Athanasius Kircher, ma anche da naturalisti come Ulisse Aldrovandi, da seguaci delle correnti paracelsiane e persino da medici "innovatori", come Marco Aurelio Severino e lo stesso Harvey, che ammettono la generazione "per metamorfosi", cioè per modificazioni interne della materia. La convinzione si estende anche ad altri fenomeni naturali, come la pioggia e il temporale, che sembrano generare dal nulla rospi e rane, e all'osservazione del mondo naturale, in cui frutti e semi appaiono, come accade nel caso delle galle, generare al loro interno vermi e larve.

Il problema diventa centrale nell'opera di Francesco Redi, archiatra dei granduchi di Toscana e uno dei veri innovatori della medicina seicentesca. La sua opera*Esperienze intorno alla generazione degli insetti*, del 1668, dimostra in maniera definitiva che dalla carne in putrefazione non si sviluppano esseri viventi, se essa viene isolata dal contatto con gli animali che vi depongono uova: la "sensata esperienza" condotta da Redi nel 1665, di cui le*Esperienze*danno conto, prevede che pezzi di carne, pesci, anguille e altri animali vengano messi a decomporsi all'interno di fiasche di vetro sigillate, dimostrando che, se i

processi di disfacimento si verificano regolarmente, ad essi non corrisponde il comparire né di mosche né di animali di altro genere. Redi risponde alle immediate critiche (tra gli altri, di Filippo Buonanni) al suo esperimento, che lo accusano di aver alterato con la chiusura ermetica la qualità dell'aria contenuta nei vasi, sostituendo le chiusure con sottilissime "garze di Napoli", che consentono il passaggio dell'aria ma impediscono che sulla carne si depositino gli insetti, che depongono le uova. La dimostrazione di Redi appare semplice e inconfutabile; tutte le forme di vita, anche quelle molto semplici come gli insetti, si riproducono per deposizione di uova.

Rimane ancora, però, qualche aspetto da chiarire, soprattutto relativo alle osservazioni, ripetute più volte dallo stesso granduca Ferdinando II, dei vermi contenuti all'interno dei boccioli dell'olmo. Da dove vengono quelle larve, bianche alla vista e trasparenti come cristalli al microscopio, che sembrano generate dalla pianta stessa? O piuttosto, la pianta non può essere ritenuta in grado di produrre le uova, dalle quali si sviluppano le larve? L'Accademia del Cimento intraprende, a partire dal 1657, un dibattito sul tema, che vede coinvolti i principali rappresentanti della scienza italiana del tempo e che si fa particolarmente intenso intorno alla metà degli anni Sessanta. Il dibattito prende avvio dalle osservazioni di scienziati come il matematico Gian Domenico Cassini, sostenitore dell'idea che gli insetti nascano non per metamorfosi, ma da "ordinate leggi naturali". Queste leggi naturali sembrano coincidere con il parere di Pierre Gassendi che, pur essendo un assertore delle teorie sulla generazione spontanea, nel 1658 aveva scritto che il meccanismo di generazione delle larve doveva essere simile a quello che faceva nascere le mosche sulla carne in putrefazione. Redi riprende intorno al 1665 lo studio sulle galle, direttamente finanziato dal granduca, e accumula un enorme numero di osservazioni, a seguito delle quali, però, parzialmente corregge le osservazioni presentate nelle*Esperienze intorno alla generazione degli insetti*a favore di una sorta di "doppia teoria della generazione". L'osservazione ripetuta degli insetti nei boccioli, alcuni dei quali ancora trascinano dietro di sé l'uovo dal quale sono generati e di cui ancora non si sono liberati, non è sufficiente per fornire una spiegazione dettagliata di come quel piccolo uovo si sia generato. Redi ammette, allora, che solo dagli esseri viventi, per vitalismo, si possano generare altri esseri viventi: se non è possibile che dalla putrefazione e dalla morte nasca la vita, insomma, è possibile che dalle piante e da altri esseri viventi si generino insetti, attraverso un processo di xenogenesi.

Anatomie sottili

di Maria Conforti

L'anatomia del Cinquecento si era concentrata sugli apparati muscolare, scheletrico, e su alcuni dettagli (ad esempio l'apparato fonatorio e quello uditivo) che avevano attratto l'attenzione di singoli ricercatori. Nel corso del Seicento – naturalmente questa cronologia deve essere presa come una semplificazione! – i mutamenti in corso nelle concezioni fisiologiche sono accompagnati e talvolta causati da nuove osservazioni anatomiche. L'anatomia e la fisiologia, a lungo separate dai*curricula*universitari, dalla persistenza di una pratica medica che non abbandona mai, di fatto, le concezioni umorali, perfino dallo status dei loro praticanti, trovano un nuovo accordo e si sostengono l'un l'altra, innovando profondamente, attraverso osservazioni copiose e dettagliate, la medicina e la concezione del corpo anche al di là delle correnti e delle interpretazioni generali, spingendo in direzione di un accentuato "localismo", e dell'osservazione della funzione dei singoli organi. Queste osservazioni sono condotte in gran parte, oltre che direttamente sui cadaveri, attraverso la vivisezione di animali, un metodo che, anche se diffuso, non manca di suscitare discussioni di tipo etico (la vivisezione umana è teoricamente proibita). E il fiorire di questa nuova anatomia "funzionale" non può prescindere dal riferimento alla scoperta di Harvey, che ne rappresenta insieme il principio e uno dei massimi risultati.

Tra le scoperte essenziali quella della circolazione linfatica, un tipico esempio di scoperta nata da osservazioni condivise e la cui cronologia si estende su diversi decenni e su una geografia di respiro europeo. Nel 1627 il milanese Gaspare Aselli pubblica il*De lacteis venis*, in cui individua i vasi chiliferi, interpretandoli in senso ancora galenico; nel 1647 il francese Jean Pecquet, attraverso la vivisezione di un cane, morto nel momento della digestione, chiarisce la funzione del dotto toracico (già descritto da Bartolomeo Eustachi nel secolo precedente) e la sua relazione con i vasi; negli anni Sessanta il danese Thomas Bartholin dimostra che la circolazione linfatica e quella sanguigna sono distinte ma unite a livello della vena cava superiore. Altrettanto essenziale per l'elaborazione di un modello articolato di macchina corporea è la descrizione e classificazione delle ghiandole, una struttura anatomica con proprietà specifiche, tra cui essenziale quella di filtro, variamente interpretata a seconda dell'adesione a questa o quella teoria medica; dovuta all'inglese Thomas Wharton (*Adenographia*, 1656), la scoperta scatena una "caccia alla ghiandola" generalizzata e dispute sulla natura ghiandolare e dunque sulla funzione specifica di organi quali il cervello, i testicoli, i polmoni. La struttura muscolare viene descritta dal danese, poi italianizzato (vive a lungo a Firenze alla corte medicea) e convertito al cattolicesimo, Niels Stensen, che studia anche la struttura cerebrale, il sistema linfatico e quello riproduttivo femminile; Stensen è ricordato anche per il suo interesse per la paleontologia. Lo studio dei resti fossili sembrerebbe oggi un campo molto lontano dalla medicina, ma di fatto il confronto fra strutture viventi e il riconoscimento che i fossili sono strutture animali risalenti a un passato remoto contribuisce a modificare in profondità la prospettiva storica sulle origini dell'uomo, molto prima della nascita ufficiale dell'anatomia comparata. Altrettanto importanti per gli sviluppi dell'anatomia sono le tecniche di imbalsamazione e in generale di preparazione dei corpi e dei pezzi anatomici elaborate dalla scuola olandese, e in particolare da Louis De Bils e Frederick Ruysch.

L'anatomia ha un ruolo essenziale nel gettare le basi per chiarire la funzione di due apparati, quello riproduttivo, sia maschile che femminile, e quello neurologico-cerebrale. I

problemi della generazione e quelli della conoscenza e della sensibilità risultano tra i più difficili da risolvere per una fisiologia ancora in gran parte da costruire, e implicano assunti sulla natura dell'anima e della vita che li rendono molto delicati sul piano teologico; né la corrente iatrochimica né quella iatromeccanica offrono in proposito delle soluzioni chiare, in grado di riunire in un quadro convincente i dati di osservazione. Gli studi sul sistema nervoso centrale sono portati avanti dall'inglese Thomas Willis, uno dei componenti del gruppo dei "fisiologi di Oxford", che per primo descrive sistematicamente l'anatomia del cervello (*Cerebri Anatome*, 1664) e ne correla alcune malformazioni e patologie con aspetti clinici. Willis è uno iatrochimico, noto anche per la sua fortunata teoria sulle febbri come risultato di un processo fermentativo. Gli studi sul sistema riproduttivo, che non possono non partire dalle ricerche embriologiche di William Harvey, si avvalgono delle osservazioni anatomiche sul testicolo, svolte a Pisa dal lorenese Claude Aubry, nel circolo di Borelli, e sono definitivamentefissate nei lavori dell'olandese Reiner de Graaf, che nel*De mulierum organis reproductioni inservientibus*(1672) descrive in dettaglio l'apparato riproduttivo femminile.Sia nel caso del sistema nervoso che in quello del sistema riproduttivo la correlazione fra dato anatomico osservativo e quello funzionale o clinico-patologico risulta particolarmente difficile, e in molti casi anche la medicina "moderna" fa ricorso all'attività di spiriti o entità invisibili in grado di rendere conto dell'animazione del feto e della sensibilità. In particolare, si afferma in questo periodo, sulla scorta di osservazioni anatomiche, la teoria dell'esistenza di uno specifico liquido, il "succo nerveo", destinato a mettere in collegamento il cervello con il sistema nervoso periferico, e che alcuni (come Borelli) considerano analogo a quello contenuto nel seme maschile.

A partire almeno dalla metà del secolo, l'anatomia, la medicina e più in generale le scienze della vita si arricchiscono di nuove conoscenze dovute all'utilizzazione di un nuovo strumento, il microscopio, nato grazie agli sviluppi nel campo dell'ottica e delle ricerche sulla visione. Il microscopio è, nel Seicento,uno strumento ancora assai rudimentale, poco più di una lente di ingrandimento; di solito semplice, più raramente composto, consente ingrandimenti limitati, dell'ordine di 100-300 volte, e con gravi difetti di aberrazione. Nonostante queste limitazioni, il suo uso consente di compiere osservazioni in grado di mutare profondamente la prospettiva anatomica, aprendola allo studio di microstrutture, invisibili all'occhio umano, e di componenti "nuove", fino ad allora neppure immaginate, dell'organismo. Una raccolta di osservazioni microscopiche, pubblicata nel 1665 da Robert Hooke (*Micrographia*), contiene per la prima volta il termine cellula, nel senso però di una minuscola cavità presente in specifici materiali (in questo caso, il sughero). L'olandese Antoni van Leeuwenhoek, un "dilettante" di genio, compie osservazioni sui protozoi, ma anche sugli spermatozoi e sulle fibre muscolari.

Nel campo di quella che è chiamata "anatomia sottile", per distinguerla dall'indagine macroscopica, il maggiore innovatore a livello europeo è il bolognese Marcello Malpighi. Al di là delle sue scoperte, che a partire dagli anni Sessanta rivoluzionano la concezione dei meccanismi della sensazione (individua le papille gustative e tattili), della respirazione (scopre e descrive gli alveoli polmonari), della circolazione sanguigna (dimostra che Harvey ha avuto ragione a postulare la "chiusura" del circolo, individuando l'anastomosi capillare), dell'escrezione delle scorie dall'organismo (descrive i glomeruli e la struttura fine del rene), della struttura delle piante (di cui segnala, per analogia con l'organismo animale, la presenza di vasi in cui scorrono liquidi) quello che è estremamente importante in Malpighi è il metodo utilizzato e la concezione generale, "filosofica", che è sottesa all'impressionante mole di osservazioni da lui compiute. Decisamente schierato dalla parte degli innovatori, nell'inquieta Italia del secondo Seicento sa tenersi lontano sia dalle ipotesi

azzardate di Borelli, di cui è amico e protetto, ma con il quale, inevitabilmente, i rapporti si guastano quando Malpighi resiste al tentativo dell'altro di fargli svolgere un semplice ruolo di anatomista, sia dal conservatorismo di tanti praticanti della medicina. Medico universitario di fama, Malpighi sa, infatti, calare nella sua fortunatissima pratica medica le sue concezioni generali, favorendo l'adozione presso i molti pazienti, taluni dei quali assai influenti (dopo aver insegnato a Pisa, Messina, Bologna, termina la sua carriera a Roma, come archiatra pontificio), le acquisizioni della medicina moderna. Dal punto di vista tecnico, le innovazioni di Malpighi sono spettacolari, ma anche connesse a un tipo di ricerca prudentemente legato ai soli dati di fatto accertati attraverso osservazioni dirette. Maneggiare un microscopio dell'epoca e piegarlo alle necessità della ricerca anatomica non è impresa di poco conto, e Malpighi eccelle non solo nelle capacità osservative, ma anche nell'uso di tecniche semplici ma efficaci di preparazione dei pezzi da osservare. Con acutezza vede le possibilità insite nell'uso di quello che chiama "microscopio naturale", l'ingrandimento causato in un organo dalle patologie; ma si serve anche, con elegante disinvoltura, di analogie tra gli organi umani e quelli animali. La pratica della "zootomia", già codificata in un lavoro, la*Zootomia democritaea*(1645) del chirurgo napoletano Marco Aurelio Severino, non è all'epoca troppo distinta da quella dell'anatomia umana, ma Malpighi la porta all'eccellenza, utilizzando, ad esempio, le osservazioni della lingua di bovino per il lavoro sugli organi di senso, o quelle del polmone della rana per quello sui polmoni e la respirazione. Malpighi scrive tra l'altro un'interessante autobiografia, nella quale ricorda le difficoltà della medicina "moderna", sottoposta agli attacchi di galenisti ormai anacronisticamente attaccati alla lettera dei testi antichi più che alla pratica osservativa, ma non condanna mai la cultura medica antica in toto, rivalutando, come molta medicina clinica del suo tempo, Ippocrate – con la sua abitudine all'osservazione clinica – contro gli eccessi teorici di Galeno. Anche dal punto di vista della filosofia naturale, pur aderendo al meccanicismo che contrassegna la parte più progressiva della medicina italiana, Malpighi sa integrare nelle proprie teorie la chimica, è in corrispondenza con Boyle e con altri "fisiologi" inglesi, con cui pure si sente in concorrenza, ed è eletto*Fellow*della Royal Society.

Bibliografia

La medicina moderna: il Seicento

William Harvey: lo sperimentalismo e la circolazione del sangue

Bylebyl J.J., *Nutrition, quantification and circulation*, "Bulletin of the History of Medicine", 51, 1977.

Grmek M., *La première révolution biologique: réflexions sur la physiologie et la médecine du XVIIe siècle*, Paris, Editions Payot, 1990.

Harvey W., *Esercitazione anatomica sul movimento del cuore e del sangue negli animali*, Francoforte, 1628; (introduzione, traduzione italiana e note di Ongaro G., Milano, Mediamed Edizioni Scientifiche, 2003).

Ongaro G., Rippa Bonati M., Thiene G., (a cura di), *Harvey e Padova: atti del convegno celebrativo del quarto centenario della laurea di William Harvey*, Padova, 21-22 novembre 2002, Treviso, AntiliA, 2006.

Pagel, W., *Le idee biologiche di Harvey: aspetti scelti e sfondo storico*, Milano, Feltrinelli, 1979.

Iatromeccanica e iatrochimica tra Italia e Inghilterra

Belloni L., *La dottrina della circolazione del sangue e la scuola galileiana 1636-61*, “Gesnerus”, 28, 1971.

Debus A.G., *Chemistry and Medical Debate: van Helmont to Boerhaave*, Nantucket, Science History Publications, 2001.

Frank R. G., *Harvey and the Oxford Physiologists*, Berkeley and Los Angeles, University of California Press, 1980.

Le teorie della generazione da Harvey a Redi

Bernardi W., Guerrini L. (a cura di), *Francesco Redi, un protagonista della scienza moderna: documenti, esperimenti, immagini*, Firenze, Olschki, 1999.

Roger J., *Les sciences de la vie dans la pensée française au XVIIIe siècle*, Paris, Armand Colin, 1993.

Smith Justin E.H. (a cura di), T*he problem of animal generation in early modern philosophy*, New York, Cambridge University Press, 2006.

Anatomie sottili

Belloni L., *Il primo ventennio della microscopia: Galilei 1610-Harvey 1628: dalla microscopia all'anatomia microscopica dell'insetto*, "Clio medica", Vol. 4, 1969.

Bernardi W., *Le metafisiche dell'embrione. Scienze della vita e filosofia da Malpighi a Spallanzani*, 1672-1793, Firenze, Olschki, 1986.

Bertoloni Meli D., *Mechanism, Experiment, Disease: Marcello Malpighi and Seventeenth-Century Anatomy*, Baltimore, The Johns Hopkins University Press, 2011.

Settecento e primo Ottocento

La tradizione ospedaliera e l’affermazione dell’anatomia patologica

di Valentina Gazzaniga

Il Settecento è un secolo di profonde innovazioni nella storia dell’ospedale e delle strutture di ricovero su tutto il territorio europeo. Hermann Boerhaave, nelle sue*Institutiones medicae*del 1708, specchio dell’attività clinica nella città di Leida ad inizio secolo, oltre a porre le basi per una fisiologia rinnovata, aveva sostenuto la necessità di una clinica in cui l’attività del medico all’interno dell’ospedale era ritenuta fondamentale per consentire l’osservazione precisa e la costruzione di una teoria fisiopatologica fondata non sull’autorità di Ippocrate, ma principalmente sulla registrazione dei dati di osservazione. Se, di fatto, il modello clinico proposto da Boerhaave non poteva avvalersi ancora di un gran numero di osservazioni (l’ospedale di Leida, ad inizio secolo, aveva solo pochi letti di ricovero), la sua opera costituisce comunque il punto di partenza per la rivoluzione anatomo-clinica che si compie all’interno delle sedi ospedaliere europee in un arco di tempo ampio. Esso arriva, alla fine del secolo, alle grandi innovazioni imposte all’organizzazione ospedaliera dalle idee della rivoluzione francese. Nel corso di tutto il Settecento, gli ospedali diventano il luogo privilegiato di azione della medicina di osservazione e la sede della vera attività didattica concreta, che non ha luogo nelle sedi universitarie, ancora molto legate alla trasmissione di un sapere teorico di stampo antico; questo atteggiamento, che è particolarmente forte nelle scuole cliniche parigine e viennesi dalla seconda metà del secolo, è in realtà già documentato nella storia delle istituzioni ospedaliere italiane in anni precoci, come dimostra il caso dell’ospedale di Santo Spirito in Sassia a Roma. Qui Giovanni Maria Lancisi, archiatra pontificio, crea entro gli anni Venti del Settecento la sede di una scuola clinica e chirurgica di alto livello e il centro della vita intellettuale medica della città di Roma. La fondazione della Biblioteca Lancisiana, all’interno dell’ospedale, e l’attività dell’Accademia che porta lo stesso nome, nonché una intensa attività anatomica condotta all’interno dell’ospedale come in anfiteatri privati, ben testimoniano l’idea di Lancisi che lo studio dei testi (anche comprendenti le autorità degli antichi) si debba accompagnare ad una pratica costante al letto dell’ammalato, che costituisce il vero terreno di valutazione della capacità del medico. L’atteggiamento lancisiano trova riscontri in una serie di esempi ospedalieri sul territorio di gran parte d’Europa; in Austria, in Inghilterra, in Scozia, in Germania, in Francia, l’attività didattica di formazione del medico si sposta nel corso del secolo all’interno di strutture sul territorio come ambulatori, centri di soccorso e veri e propri ospedali; in queste strutture si rende possibile e disponibile l’osservazione costante di casi e il confronto tra la pratica clinica, chirurgica, farmacologica e ostetrica. Si produce, così, un sapere medico rinnovato dalla consapevolezza dell’importanza dell’esercizio pratico sul paziente, che apre la strada al sorgere della vera e propria medicina anatomoclinica, tra la fine del Settecento e i primi anni del secolo successivo. Questo processo di scientifizzazione e medicalizzazione dei luoghi di cura, che li sottrae alla dimensione assistenziale generica che ne aveva caratterizzato ampia parte della storia ancora nel primo evo moderno e che li rende veri e propri laboratori di didattica della medicina, si accompagna lentamente a un processo di laicizzazione del personale sanitario che vi presta servizio: se ancora, in molti casi, le sedi ospedaliere sono sottoposte al controllo amministrativo delle autorità religiose che li hanno in carico, il ruolo assunto all’interno delle gerarchie ospedaliere dai medici e dai

chirurghi occupa via via un posto più significativo. Su questo terreno di rinnovamento istituzionale e didattico si innesta la rivoluzione dell'anatomia patologica, che non avrebbe potuto svilupparsi come disciplina autonoma al di fuori di contesti in cui fosse disponibile l'osservazione di molti pazienti e lo studio di altrettanti cadaveri.

L'associazione tra corsia e sala di dissezione è, insomma, un presupposto ineliminabile per un rinnovamento concettuale della pratica anatomica. Esso ha il suo simbolo in un libro, apparso a Venezia alla fine del secolo, nel 1761. Si tratta del*De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis*, uno dei testi destinati a fondare una nuova disciplina medica e a rinnovare il tradizionale impianto di osservazione dell'anatomia umana. Il suo autore è Giovanni Battista Morgagni, un medico forlivese trapiantato nel clima culturale dell'Università di Padova, che al momento della stampa è quasi ottantenne. Il*De sedibus*è, infatti, l'opera conclusiva di una vita interamente dedicata alla riflessione sulle evidenze fornite dal cadavere, in particolare alla correlazione tra investigazione anatomica e scoperta delle cause possibili di malattia; esso costituisce l'atto fondativo della disciplina oggi nota come anatomia patologica, e un testo di grandissimo successo editoriale e di grande diffusione a livello europeo. L'anatomia umana normale di tradizione vesaliana, infatti, non si era accompagnata all'interesse dei medici nei confronti delle storie cliniche che avevano preceduto la morte e, di fatto, questo aveva impedito a una tradizione pure molto feconda di stabilire legami tra quello che era osservabile sul cadavere e i sintomi denunciati in vita. Alcuni autori possono, però, in qualche modo, rappresentare antecedenti all'opera di Morgagni: già Alessandro Benedetti, docente di medicina pratica e anatomia all'Università di Padova, nella sua*Anatomice sive de historía corporis humani*, data alle stampe a Venezia nel 1493, sosteneva la necessità da parte del medico di verificare personalmente attraverso i sensi e pone come fine dell'atto medico la spiegazione dei sintomi in vita, correlata alla ricerca delle cause di morte. Questo atteggiamento avrebbe consentito, secondo Benedetti, di verificare la diagnosi attraverso l'autopsia. Anche il fiorentino Antonio Benivieni è considerato una sorta di "anticipatore" del metodo anatomopatologico; l'opera che porta il suo nome, il*De abditis nonnullis ac mirandis morborum et sanationum causis*, è in realtà una raccolta postuma di parte delle sue osservazioni anatomiche lasciate inedite, scoperte dal fratello Girolamo e date alle stampe a Firenze solo nel 1507. Le osservazioni del Benivieni sono certamente molto centrate su un'indagine di tipo nuovo, in cui il reperto clinico viene correlato al dato di osservazione che proviene dall'indagine anatomica; questo serve a ricercare con attenzione le cause di morte. Altri autori, come per esempio Jacopo Berengario da Carpi, avevano inserito nei loro trattati la descrizione saltuaria di reperti anatomici alterati in senso patologico; JeanFrançoisFernel si era interrogato sul significato dello studio anatomico e sui suoi scopi, descrivendo casi interessanti di patologie dilatative cardiache, alterazioni del polmone di probabile origine tubercolare, carcinoma dell'apparato digerente e infiammazioni dell'appendice; il suo metodo prevedeva il ricorso alla classificazione nosologica, e forniva uno dei primi esempi di trattato sistematico di patologia, svelata attraverso l'indagine sul cadavere.

Tra Cinquecento e Seicento si erano così accumulate osservazioni importanti e si era andata diffondendo l'idea che, dopo la morte dei pazienti, i loro corpi potessero essere ancora utili all'indagine medica interessata alla ricerca sulle cause di malattia: si possono ricordare i nomi di Felix Platter, di Johann Schenck, di Nicolaus Tulp, di Thomas Bartholin, dello stesso William Harvey, il dimostratore della circolazione sanguigna, intenzionato a scrivere una*Anathomia medica*che presentasse i dati da lui tratti dalle dissezioni su sani e malati. Spesso, però, le osservazioni tratte dall'osservazione del cadavere restano isolate e

non vengono ben correlate all'interno di un quadro teorico coerente. Bisognerà attendere Marcello Malpighi e Giorgio Baglivi, che tra i primi sostengono la necessità di eseguire anatomie "per comprendere la clinica" e di correlare l'osservazione dei sintomi con l'apertura del cadavere, aprendo la strada all'acquisizione della consapevolezza metodologica del valore scientifico delle autopsie, che consentono, attraverso lo studio della struttura d'organo modificata dalla malattia di guadagnare informazioni indirette ma attendibili sull'alterazione delle funzioni dello stesso organo in vitam. L'anatomia, insomma, si distacca dal piano della filosofia naturale e dalla mera descrizione delle strutture normali per entrare a far parte a tutti gli effetti della medicina ed essere non solo strumento di descrizione, ma metodo in grado di fornire indicazioni utili alla clinica. Appartengono a questa nuova dimensione gli interessi anatomopatologici già citati di Malpighi, quelli di Antonio Cocchi, quelli di Giovanni Maria Lancisi, che nel suo*De subitaneis mortibus*(1706), fornisce il primo esempio su base scientifica di proiezione dell'analisi anatomopatologica nell'epidemiologia clinica. Lancisi, infatti, viene incaricato dal pontefice Clemente XI di studiare la causa di un'apparente "epidemia" di mortalità che colpisce gliabitanti di Roma tra il 1705 e il 1706; egli allora riassume le loro storie cliniche, descrive i dati di autopsia, analizza la relazione eventualmente esistente tra le due dimensioni, prestando grande attenzione alle condizioni di vita dei pazienti, al lavoro, al cibo, alla terapia, per arrivare alla conclusione, in gran parte desunta da indagini sui cadaveri, che le morti sono da attribuirsi a patologie cardiache ricorrenti, tra le quali ipertrofie, dilatazioni e difetti valvolari. Il lavoro di Lancisi è, in questo senso, uno dei primi tentativi coerenti di raggruppare eziologicamente alcune malattie, allo scopo di classificarle. Su queste basi concettuali poggia il programma innovatore di Giovanni Battista Morgagni. Egli nasce a Forlì, nel 1682, studia a Bologna, dove è allievo di Antonio Maria Valsalva e da dove si allontana, alla volta di Padova, nel 1707, a seguito di difficoltà e opposizioni in ambito accademico. A Padova Morgagni è noto per la sua opera*Adversaria anatomica*, letta all'Accademia degli Inquieti di Bologna nel 1705 e data alle stampe l'anno successivo, una dettagliatissima ricerca anatomica condotta secondo lo stile e le teorie della scuola bolognese che faceva capo a Marcello Malpighi. A Padova Morgagni è chiamato a occupare la cattedra di medicina teorica che era stata di Antonio Vallisneri e poi, dal 1715, la cattedra di anatomia. La sua fama di anatomista cresce rapidamente, insieme alla sua convinzione dell'assoluta centralità dello studio anatomico all'interno del*curriculum*formativo del medico: quest'idea, già espressa nella*De recta medicorum studiorum ratione*del 1712, la lezione inaugurale con la quale Morgagni dà avvio alla sua attività accademica padovana, rimane centrale in tutta la sua opera, fino alla sua formale e definitiva espressione nel lavoro conclusivo della vita di Morgagni, il*De sedibus*. Il trattato parte, infatti, da un motivo di origine malpighiana; esso, in cinque libri, è composto di circa 700 lettere, scritte su ideale sollecitazione di un giovane amico e ognuna dedicata all'esposizione di un caso clinico, che esaminano il corpo umano secondo l'antica struttura di ordinamento*a capite ad calcem*. Il corpo umano è, da Morgagni, considerato come una macchina complessa, in cui la vita è la risultante del corretto funzionamento delle "macchine minute", le strutture minime che già Morgagni aveva descritto nel trattato*Adversaria anatomica*. L'idea di Morgagni, che si colloca bene all'interno della corrente iatromeccanica di origine seicentesca, è che le macchine organiche, come accade alle strutture non viventi, possano essere oggetto di deterioramenti che ne compromettono il corretto funzionamento: a ogni guasto strutturale corrisponde l'alterazione della funzione o delle funzioni che alla struttura organica corrispondono. L'organo malato assume dimensioni e forme*extra normam*, e contemporaneamente inibisce il regolare svolgimento della funzione alla quale è predisposto; la malattia diventa

la correlazione tra alterazione della struttura e malfunzionamento della parte. Il difetto in un punto determinato del complesso meccanico dell'organismo, indagato per mezzo dell'anatomia, diventa la sede e la causa della malattia e dei fenomeni clinici a essa correlati. Il*De sedibus*passa al vaglio un'enorme mole di materiale clinico ed autoptico, in parte direttamente desunto dall'esperienza di Morgagni, in parte tratto dalle opere del suo maestro Valsalva o di contemporanei; è caratterizzato dallo sforzo costante di stabilire un tratto di unione tra il dato anatomopatologico e la clinica, tra la struttura dell'organo alterata dai processi di malattia e le storie dei pazienti, atteggiamento che spesso conduce all'individuazione della causa. In questo sforzo conoscitivo e organizzativo, che si fonda sul ricorso contemporaneo e "incrociato" a due livelli di sapere diversi, diventa assolutamente necessario al medico che lo studio anatomico e l'inchiesta fisiologica siano associati, in modo che le risultanze della loro interazione possano finalmente fornire uno strumento utile per la cura di pazienti ancora in vita. In questo senso, l'opera di Morgagni non si limita a fondare l'anatomia patologica, ma dota la nuova disciplina di una finalità ad altissimo contenuto etico: si studia per essere utili ai vivi, non per il mero piacere della scoperta e dell'osservazione innovativa. Il tentativo di valutare "statisticamente" i dati, per cui si intende esaminare soprattutto le malattie "che più gravemente e più di frequente infieriscono", conferma la novità metodologica del trattato morgagnano. L'opera ha un immediato e grande successo nei circoli culturali di mezza Europa, e in particolare in ambito francese viene recepita per quello che è, un trattato anatomico assolutamente rivoluzionario negli intenti e nel metodo; l'eponimo di Morgagni entra da subito a far parte della nomenclatura patologica, come dimostrano le sindromi da brachicardia estrema, che ancora oggi sono registrate sotto il nome del medico forlivese, o i quadri di alterazione epatica da cirrosi, noti come cirrosi di Morgagni.

Il nuovo approccio metodologico proposto dall'anatomia patologica apre la strada, in un arco di tempo relativamente breve, a profonde innovazioni nel campo della clinica, e in particolare nella semeiotica. Contemporaneamante a Morgagni, a Vienna Leopold Auenbrugger, nello stesso anno di edizione del*De sedibus*, propone la percussione del torace come passo fondamentale per comprendere e classificare i suoni diversi emessi dal polmone affetto da una patologia rispetto a quelli del polmone sano. La sua opera viene divulgata dal francese Jean-Nicolas Corvisart, che ne sottolinea l'importanza e la riconnette al metodo clinico che la medicina francese già conosceva attraverso l'opera del chirurgo Pierre Joseph Desault. La correlazione tra segni e modificazioni di stato degli organi si compie, infine, nell'ambito della stessa scuola clinica parigina, con il lavoro di Réné Théophile Hyacinthe Laennec, inventore dello stetoscopio. Fino a questo momento, la medicina aveva espresso una sostanziale diffidenza nei confronti dello strumentario al fine della corretta valutazione dei segni clinici e autoptici: lo stesso Morgagni, che utilizzava il microscopio per valutare lo stato delle sostanze inorganiche, metteva in guardia contro l'uso dello strumento ottico nello studio anatomico, ritenendo che l'imprecisione delle lenti potesse alterare la corretta percezione medica di quanto accadeva all'organo malato e facendo della sua anatomia patologica una disciplina sostanzialmente macroscopica. Il semplice strumento ideato da Laennec dopo aver ricordato il gioco di bambini parigini che, per strada, ascoltavano il rumore prodotto dal graffio di un chiodo da un'estremità all'altra di un palo di legno, non solo gli consente nell'immediato l'auscultazione cardiaca di una paziente gravemente obesa, ma permette di creare un sistema di classificazione dei segni percepibili attraverso l'udito, per individuare nel paziente le lesioni di cui Morgagni aveva dato conto in sede autoptica.

Dalle arie all’ambiente: medicina del lavoro e medicina “per il popolo”

di Valentina Gazzaniga

La straordinaria fortuna cui è andato incontro nei secoli il trattato ippocratico*Delle arie, acque e luoghi*, opera databile alla seconda metà del V secolo a.C., è attribuibile a una pluralità di fattori: in primo luogo, al suo non essere scritto per principianti, ma per chi, professionalmente già definito e formato, si avvia sul piano della pratica medica e al contatto con il paziente reale. Ippocrate pensa, insomma, alla discussione di un tema di approfondimento, che si stacchi dal grado iniziale della formazione per fornire dati tecnici a chi è in grado di recepirli e di farne un uso corretto: a una sorta di manuale che orienti il medico già formato nel difficile percorso dell’individuazione delle cause di malattia. Clima, qualità e calore dell’aria, grado di purezza e di durezza dell’acqua, disposizione delle città, andamento delle pianure e grado di esposizione ai venti, omogeneità delle condizioni ambientali, brusche escursioni termiche, sono alcuni fra gli elementi che è necessario valutare preliminarmente all’approccio al paziente; il medico fa i conti con la cosmologia, alla ricerca di una norma che renda comprensibili i fatti di natura. Proprio la ricerca della regola e il rigore con la quale essa è controllata ed applicata, garantiscono al suo agire correttezza e successo. Il testo ippocratico, uno dei più rigorosi sul piano del metodo, individua nella nosologia “l’ultimo elemento di una catena causale” (J. Jouanna) che va dalla cosmologia alla riflessione sulla natura e sul corpo e propone per la prima volta nella storia della medicina l’idea che una sola spiegazione non sia sufficiente a chiarire i meccanismi di induzione della malattia. La malattia è spiegabile solo facendo ricorso all’idea di concause legate tra loro, in grado di alterare l’accadere di un fenomeno fisico; la variabilità eziopatogenetica è data dalla relazione tra la*dynamis*che è in azione (in altre parole, dalle forze della natura, che sono in grado di modificare la fisiologia umorale e gli stati del corpo) e la natura dell’uomo, a sua volta condizionata dalla geografia e dalla costituzione dei luoghi in cui si nasce, ma anche dalle istituzioni politiche che li reggono e dagli usi e costumi che li caratterizzano. L’ambiente e il corpo umano, insomma, entrambi potenzialmente portatori di infiniti gradi di variabilità, intrecciano costantemente i loro percorsi e solo nella loro interazione è reperibile la vera origine degli stati di salute e di malattia.

La complessità del testo ippocratico e la sua possibilità di lettura a livelli diversi ne fanno un’opera di grande successo già nel Medioevo e di rinnovata fortuna in primo evo moderno, quando i suoi contenuti sembrano riacquistare ricchezza concettuale grazie all’integrazione con altri modelli teorici, tra i quali quello iatrochimico o quello della nascente medicina igienica e sociale. Grande parte della tradizione medica del XVIII secolo si richiama all’autorità di Ippocrate nel trattare il tema della medicina ambientale, tentando la mediazione, non sempre facile, tra l’innovazione concettuale e la tradizione antica; la fedeltà al testo originario di*Delle arie, acque e luoghi*non è, ovviamente, totale, perché la causalità ambientale che propone richiede aggiornamenti alla luce delle più recenti teorie, come il meccanicismo, la citata iatrochimica o le teorie del vitalismo. Particolare fortuna incontra il tema della salubrità delle arie e delle acque, connessa alle discussioni sugli effluvi delle paludi e sulla malaria, di cui il testo*De noxiis paludum effluviis*(Roma, 1707) di Giovanni Maria Lancisi, archiatra pontificio, offre un esempio interessante. In un contesto corpuscolaristico di interpretazione della natura, Giovanni

Maria Lancisi analizza la qualità delle acque che circondano la città di Roma, la cui putrefazione rende nociva l'aria della città e facilita l'insorgenza di febbri periodiche terzane e quartane. L'idea ippocratica per cui le acque sono caratterizzate da specifiche qualità (acque dure, acque morbide, acque ferme, di fonte, di mare, pluviali ecc.) che le connotano in modo permanente e ne determinano la potenziale patogenicità sull'organismo viene ripresa in modo globalmente fedele e solo parzialmente innovata da Lancisi. Secondo la sua interpretazione, le febbri putride che affliggono la città di Roma sono causate dalle particelle che i corpi vegetali e animali in putrefazione nelle acque ferme rilasciano nell'aria, che li trattiene e li trasmette attraverso i venti. Certo, i processi sono spiegati in chiave iatrochimica e in perfetto accordo con la corrente rappresentata da Robert Boyle, di Jean-Jacques Manget, dei matematici e chimici Benedetto Castelli e Domenico Guglielmini. Tuttavia, la descrizione del movimento complesso delle particelle e delle sostanze "saline e terrose", che creerebbe secondo Lancisi la mistura all'origine dei diversi tipi di acqua e le variazioni conseguenti dello stato dell'aria, è ancora fortemente influenzata dall'idea che l'orientamento dei luoghi e il succedersi delle stagioni possa determinare la salute degli individui. In particolare, l'aria di Roma sarebbe resa insalubre da condizioni esterne (e pertanto correggibili attraverso azioni di prevenzione o con terapie adeguate) come quelle indotte da una fermentazione di tipo chimico, sebbene essa rimanga "costituzionalmente" salubre "per natura e posizione" geografica. L'ambiente ha, dunque, un potere diretto sui corpi viventi che in esso vivono e si muovono. Sia ciò che è innato (come la disposizione dei luoghi, la loro apertura ai venti, la qualità delle acque) sia quello che è acquisito (come il processo putrefattivo dell'aria o delle acque) può essere affrontato e corretto da un intervento umano, da politiche di prevenzione sanitaria, da una programmazione architettonica che tenga conto della necessità di "interagire" con i luoghi (per esempio attraverso la costruzione di dimore in cui le finestre non siano aperte ai venti insalubri di sud est, portatori di miasmi).

Questa indicazione, che si ritrova intatta in un arco di tempo lungo e in settori diversi di specializzazione medica, prelude anche allo strutturarsi dell'igiene pubblica come disciplina autonoma, nella seconda metà del XVIII secolo. In questo periodo, infatti, troverà piena conciliazione l'attenzione alle relazioni tra uomo e ambiente di matrice antica, la tradizione di polizia medica, particolarmente forte sul territorio italiano (come testimoniano i provvedimenti in materia di sanità emanati in tempo di peste) e l'epidemiologia che, nei primi anni del secolo, aveva preso avvio con l'opera di Bernardino Ramazzini.

In particolare la questione della salubrità delle arie diventa un luogo centrale nella letteratura medica e non medica settecentesca; un piccolo esempio della sua centralità nel dibattito scientifico può essere fornito attraverso l'esame delle perizie medico legali, commissionate dalle autorità politiche e da privati a medici, anche di chiara fama, per ottenere informazioni sulle procedure da adottare ai fini della sicurezza ambientale. In esse, dalla Toscana alla Lombardia, l'attenzione medica per la questione della salubrità delle sepolture e delle zone cimiteriali della città, ritenute responsabili dell'emissione nell'aria di particelle putrefattive ad alto potere inquinante, anticipa e accompagna i temi del dibattito illuministico sulle condizioni di salubrità delle sepolture urbane.

Grande importanza alla questione della salubrità dell'ambiente era già stata manifestata, sin dagli inizi del secolo, da Bernardino Ramazzini. Egli, medico condotto e accademico prima a Modena poi a Padova, è autore del*De morbis artificum diatriba*, uno dei lavori più noti, più citati e più fortunati della storia occidentale del pensiero medico di

evo moderno. Il*De morbis*, pubblicato per la prima volta a Modena nel 1700 e poi rieditato con aggiunte dello stesso autore nel 1713, rappresenta laconcretizzazione di un percorso lavorativo e scientifico che aveva portato Ramazzini a confrontarsi nel tempo con le malattie e i disturbi dei ceti più bassi della popolazione. Già da alcuni anni, infatti, egli aveva tradotto la sua esperienza come medico pratico al servizio della popolazione nell'insegnamento di medicina teorica che teneva all'Università di Modena, sede nella quale aveva dedicato, tra il 1690 e il 1691, un intero corso all'indagine medica sulle malattie dei lavoratori. In particolare aveva trattato di tutti quegli strati di popolazione di cui la medicina tradizionale, più attenta alla salute dei governanti che non degli umili, non aveva discusso: il*De morbis*procede principalmente per descrizione delle attività che caratterizzano alcune professioni "basse". La riflessione sulle condizioni in cui i pulitori delle fogne e degli scarichi urbani, che Ramazzini vede operare in casa propria, lo spinge alla costruzione di un sistema complesso di registrazione che, partendo dall'analisi delle modalità in cui lavoratori di settori diversi svolgono i loro compiti, si sposta verso la considerazione delle materie utilizzate, dei metodi con cui vengono impiegate, della distribuzione fisica dei carichi di lavoro e arriva fino alla proposta di sistemi correttivi e terapeutici.

La valutazione critica dei mezzi che gli stessi lavoratori adottano empiricamente per proteggersi dai rischi che comporta il loro esercizio professionale, unita alla considerazione della letteratura medica e alla proposta di tecniche di vera e propria bonifica degli ambienti di lavoro fanno dell'opera di Ramazzini una grande novità nel panorama scientifico di evo moderno. Infatti, le interpretazioni patologiche di Ramazzini, pur collocandosi bene nel contesto intellettuale della medicina climatologica di stampo ippocratico, sono in piena sintonia con le concezioni mediche del tempo, dal corpuscolarismo di Malpighi alle considerazioni di Boyle sulla eccessiva rarefazione o densità dell'aria come condizioni che alterano i normali processi della respirazione, fino alle idee di Lancisi sull'alterazione degli spiriti dell'aria come cause dell'insorgenza delle febbri stagionali. La vera novità della sua opera sta, invece, proprio nella valutazione delle condizioni di salute di strati di popolazione mai considerati prima dalla medicina; i fabbricatori di candele, i conducenti di carri, i tintori, gli operai, i pulitori di fogne, i vasai hanno a che fare con specifiche variabili eziopatogenetiche, a volte legate alle sostanze necessarie a produrre gli oggetti, a volte determinate dai luoghi di lavoro oscuri, umidi o fumosi, a volte dalle posizioni innaturali che gli operai sono costretti ad assumere. La comprensione dei meccanismi di insorgenza delle malattie necessita, dunque, di un metodo scientifico di classificazione delle malattie che si fondi sul nuovo concetto di "fattore di rischio professionale" e che si estenda a contemplare una valutazione del rischio in senso epidemiologico. Questo metodo scientifico non può prescindere dalla comprensione del ruolo sociale svolto dalla medicina; la prefazione del*De morbis*sottolinea la valenza "politica" della medicina, che deve tutelare il lavoro come strumento di crescita della ricchezza e del potere degli Stati. È nell'ottica della necessaria continuità tra le esigenze della medicina come scienza sociale preventiva e quelle della terapia e farmacologia che Ramazzini raccomanda attenzione alla qualità del suggerimento terapeutico: esso deve essere proporzionato alle possibilità di spesa dei pazienti, nella gran parte dei casi molto poveri, e orientato alla considerazione del poco tempo che possono dedicare alla cura di se stessi, sottraendolo alle attività quotidiane che garantiscono loro da vivere.

L'interesse per i temi della salute pubblica è ampiamente diffuso su tutto il territorio europeo; Simon-André Tissot, medico illuminista e uno tra quelli che accolsero e divulgarono la pratica della variolizzazione, pubblica nel 1761 il suo*Avis au peuple sur sa*

santé, che vede nel giro di pochi anni comparire una serie di ristampe molto fortunate. L'interesse di Tissot è indirizzato a tutta una serie di varianti "sociali" che caratterizzano lo stato di salute delle popolazioni europee; il tasso di mortalità, quello di natalità, la frequenza dei matrimoni sono territori sui quali si devono incontrare l'interesse della medicina e quello della politica. La medicina si deve far carico di alcune responsabilità specifiche, tra le quali c'è quella della "conservazione del genere umano" contro le malattie che infieriscono con particolare vigore soprattutto sulla povera gente e sugli abitanti delle campagne; il colera, la dissenteria, le affezioni polmonari sono nemici che possono essere vinti attraverso la riduzione del carico di lavoro, il riposo in luoghi adeguati (per esempio, case riscaldate in cui trovare riparo dall'umidità e dal freddo invernale), la difesa dalla variabilità atmosferica, la somministrazione di una dieta adeguata, dalla quale siano esclusi cibi adulterati o di cattiva qualità. La medicina si deve far carico anche di una politica "pedagogica", di istruzione ed educazione delle popolazioni; deve mettere in guardia, anche con l'autorità, contro il ciarlatanesimo e fungere essa stessa da protezione contro gli inganni di chi promette guarigioni facili per denaro. Tra costoro sono annoverabili anche tutti i cattivi medici. Lo sforzo di Tissot è quello di scrivere un'opera "semplice", accessibile ad un gran numero di persone, largamente basata su norme igieniche facili da seguire che la caratterizzano nel senso della prevenzione; ma, visti i livelli bassi di alfabetizzazione popolare, bisogna che la medicina preveda il fatto che alcune categorie sociali possano mediare l'informazione scientifica. Tra costoro sono annoverate le ostetriche, i maestri e i chirurghi, che possiedono le capacità di leggere e spiegare l'Avis anche a persone di livello culturale molto basso.

La medicina sociale e le politiche di sanità pubblica tornano ad essere i temi centrali della riflessione di Johann Peter Frank, dal 1785 operante a Pavia, che pubblica nel 1779 il primo volume della sua opera*System einer vollständigen medizinischen Polizey*, in cui si propone il tema della salute pubblica, bene di interesse collettivo da preservare attraverso "un sistema completo di polizia medica". In tal senso, l'opera di Frank segnala alla medicina l'esistenza di categorie "a rischio salute": le donne, che lavorano nell'agricoltura duramente anche durante la gravidanza e in prossimità del parto; i bambini, impiegati in lavori manuali duri che ne compromettono la crescita sana; i lavoratori delle città, esposti all'insalubrità della vita urbana e del lavoro; i lavoratori delle campagne, affetti da malaria e malattie da sottoalimentazione e da deprivazione. L'idea di Frank è quella di una medicina che, sotto l'egida di un potere politico illuminato, sia in grado di seguire i percorsi sanitari della popolazione "dalla culla alla bara", liberando i popoli dalla povertà e dalle condizioni patologiche che ad essa conseguono.

Il vaiolo: dalla variolizzazione alla vaccinazione

di Maria Conforti

Il vaiolo è una malattia infettiva nota fin dall'Antichità, diffusa nell'antico Egitto e in India, che assume carattere epidemico in Occidente durante il Medioevo, quando gli scambi con l'Oriente si infittiscono e quando viene descritta in dettaglio dal medico arabo Rhazes. Con i viaggi di esplorazione transatlantici si diffonde presso le popolazioni americane, che non hanno fino a quel momento conosciuto la malattia, decimandole, dando così luogo a quello che è stato considerato il primo episodio di guerra batteriologica. Data l'alta contagiosità, la malattia è diffusa presso tutti gli strati della società, e si stima che nel Settecento uccida in Europa circa 400 mila persone l'anno, lasciando coloro che sopravvivono sfigurati e spesso ciechi. I bambini sono tra le fasce di popolazione più colpite, con una mortalità che sfiora l'80 percento dei casi.

Tentativi di inoculare il vaiolo per indurre la malattia in una forma attenuata, immunizzando l'individuo sottoposto all'operazione, erano stati sperimentati presso diverse culture, in particolare in Oriente. Dalla Cina era giunta in Turchia una tecnica che oggi chiamiamo di "variolizzazione", consistente nell'inoculare in un soggetto sano, attraverso una lancetta, della materia prelevata dalla pustola di un ammalato. La pratica è di uso corrente alla corte ottomana ed è descritta anche prima che la moglie dell'ambasciatore inglese presso la Sublime Porta, Lady Mary Wortley Montague, la introduca in Europa dopo averla sperimentata sui propri figli. Nel 1721 la pratica viene sperimentata su prigionieri e su bambini orfani; presto la variolizzazione si diffonde presso l'aristocrazia e i regnanti, cosa che ovviamente favorisce la sua adozione. Benché il tasso di mortalità del vaiolo inoculato sia significativamente più basso di quello della malattia "naturale", la variolizzazione resta una pratica pericolosa, che provoca una serie di discussioni, non solo dal punto di vista medico, ma anche teologico e morale. Le divergenze di opinione sulla mortalità a seguito dell'inoculazione favoriscono peraltro anche l'adozione di osservazioni statistiche su larga scala, che si vanno diffondendo in quel periodo a proposito delle cause di morte.

Il medico inglese Edward Jenner, nato nella regione rurale del Gloucestershire, è allievo a Londra del celebre chirurgo John Hunter, che ne incoraggia l'interesse per le scienze e lo educa al metodo sperimentale. Jenner si interessa di geologia e zoologia, è sul punto di partecipare a una delle spedizioni di James Cook, e diviene*fellow*della Royal Society per i suoi studi ornitologici. Ma il suo nome è soprattutto legato all'osservazione della capacità di immunizzazione offerta dall'infezione da vaiolo delle vacche (*cow-pox*), che protegge dall'infezione da vaiolo umano, e all'elaborazione di una tecnica di inoculazione del vaiolo vaccino (*vaccinazione*) che si rivela molto più facile e molto più sicura della variolizzazione. Jenner ha notato che i lavoratori agricoli, impiegati per la cura dei cavalli e per la mungitura delle vacche, conoscono l'infezione da vaiolo vaccino, che procura per qualche giorno lesioni cutanee e sintomi diversi quali malesseri, febbre, mal di testa, ma protegge poi, per tutta la vita, dal vaiolo umano. Nella regione agricola dove Jenner vive è nozione diffusa che queste persone possano curare i malati di vaiolo umano senza restarne infettati. Peraltro, Jenner non è il solo ad aver tentato di andare oltre le dicerie sul potere protettivo del vaiolo vaccino: già dagli anni Settanta del Settecento, sull'onda della fortuna della variolizzazione, sono stati condotti diversi tentativi di inoculare il vaiolo vaccino su esseri umani. Ma Jenner ha avuto il merito di procedere in

maniera scientifica per provare un'ipotesi già abbastanza diffusa a livello popolare. Nel maggio 1796 inocula, con materia tratta dalle pustole di vaiolo vaccino di una giovane, Sara Nelmes, un bambino di 8 anni, James Phipps. Nel luglio dello stesso anno, inocula di nuovo il bambino con materia tratta da lesioni da vaiolo umano. Il bambino non si ammala, neppure dopo che, alcuni mesi dopo, il tentativo di infettarlo con vaiolo umano viene ripetuto. La pubblicazione dei risultati è rifiutata dalle*Philosophical Transactions*perché la teoria non sembra sufficientemente provata attraverso i dati sperimentali; dopo aver compiuto altri esperimenti analoghi, Jenner li pubblica a proprie spese nel 1798, con il titolo*An Inquiry into the Causes and Effects of Variolae Vaccinae*, approfondendo poi il tema in uno scrittodell'anno successivo. Lo scritto di Jenner e le sue scoperte non vengono accettati senza discussioni dalla comunità scientifica, ma a Londra e in tutta l'Inghilterra la pratica della vaccinazione, la cui efficacia si fa via via più evidente con l'aumento dei casi di inoculazione, si diffonde con grande rapidità. All'inizio del nuovo secolo in tutta Europa e negli Stati Uniti la vaccinazione profitta dello sviluppo del sistema ospedaliero e clinico, che consente di avere a disposizione molti pazienti. Ma sono anche cruciali, nella trasmissione della tecnica, i medici condotti e provinciali, che si scambiano notizie, materiale per effettuare l'operazione, consigli tecnici. L'importanza della scoperta e della tecnica di Jenner viene riconosciuta dalle istituzioni politiche, dapprima dal Parlamento inglese, e negli anni delle rivoluzioni e delle guerre napoleoniche la creazione di "istituti per la vaccinazione" diviene, anche in Italia, uno dei contrassegni della politica illuminata dei nuovi ceti politici.

Sul piano scientifico, tuttavia, la vaccinazione lascia molte perplessità. In assenza di un quadro eziopatogenetico di tipo microbiologico, e della nozione di sistema immunitario, campi di ricerca del tardo Ottocento-primo Novecento, l'ipotesi di Jenner, pur confermata sul piano sperimentale, è priva di un retroterra teorico che la spieghi. Jenner stesso considera che il vaiolo sia causato da un "veleno" che può essere trasmesso da individuo a individuo e ovviamente tra specie diverse. Alcune delle critiche più virulente vengono da esponenti delle diverse confessioni religiose, che considerano pericolosa l'inoculazione di materiale "animale" nel corpo umano, un timore condiviso a livello di mentalità anche da molti laici. E nonostante la rapida diffusione della vaccinazione – la prima storia di autentico successo nel controllo di una malattia infettiva da parte dell'uomo – resistenze vengono, nell'Ottocento, anche da parte di esponenti del nascente movimento operaio, che guardano con sospetto a una pratica considerata propria delle classi abbienti, e che effettivamente risulta molto più pericolosa per i bambini "poveri", la cui vaccinazione viene effettuata con scarsissima attenzione all'igiene. Nel 1853, in Inghilterra, la vaccinazione antivaiolosa è resa obbligatoria per tutti bambini; misure simili vengono prese in altri Stati europei. Il dibattito sull'opportunità della vaccinazione però non si arresta, e la discussione sulla scelta fra bene comune e possibile danno individuale è viva ancora oggi per vaccinazioni diverse dall'antivaiolosa.

Vitalismo, irritabilità, fluidi elettrici: il dibattito medico-scientifico nel Settecento

di Maria Conforti

Sul piano delle filosofie mediche generali il Settecento eredita dal secolo precedente il "problema" della iatromeccanica, che, pur presentandosi come scientificamente valida, non arriva a spiegare in modo convincente il fenomeno della vita. Neppure la iatrochimica, che come si è visto aveva a un certo momento affiancato la iatromeccanica, integrandola, fornisce risposte su questo punto; entrambe le soluzioni si presentano con un forte intento "riduzionista", sembrano cioè far perdere di vista la specificità dei fenomeni del corpo vivente, a favore di un modello fisico-meccanico o chimico. La corrente medica del "vitalismo" si afferma quindi per rispondere a una domanda corretta, quella sulla causa di fenomeni non spiegabili in senso strettamente meccanico e che richiedono comunque l'intervento di un principio di animazione che un pensiero medico sempre più impegnato in senso laico non può e non vuole chiamare "anima" – una soluzione resa peraltro impraticabile dalle difficoltà incontrate dalle filosofie "dualistiche", in cui cioè una materia inerte è "informata" da un principio diverso, spirituale. Purtroppo alla domanda non c'è risposta con i mezzi di indagine e le cognizioni dell'epoca, ma la questione affascina molti, anche al di fuori degli ambienti professionali, e rappresenta uno dei motivi di successo di una scienza della vita, più che di una medicina in senso stretto, che come tutti i saperi del secolo è attraversata dall'Illuminismo, nonché dalle inquietudini culturali, ma anche politiche e civili, dell'intera società, e da un'opinione pubblica che si informa dei progressi scientifici e vuole parteciparvi. La "medicina per il popolo" e la nascita dell'idea di "sanità pubblica" rappresenta una delle facce, e non delle meno importanti, di questa trasformazione epocale, che vede affermarsi per la prima volta la necessità di estendere a tutte le persone istruite (e perfino alle donne!) la facoltà di critica e di intervento.

Il vitalismo, una filosofia medica in gran parte francese, è però strettamente connesso con un fenomeno europeo più ampio, uno dei periodici "ritorni a Ippocrate" che hanno punteggiato l'intera storia della medicina dall'Antichità ai nostri giorni. Si tratta naturalmente non della dottrina storica del grande medico greco, o dell'insieme di dottrine consegnate ai testi del*Corpus hippocraticum*, ma di un Ippocrate che è usato come schermo o "nome" utile a delineare esigenze e istanze assai più recenti, spesso molto diverse tra loro. L'ippocratismo antiriduzionista, di cui il massimo esponente è l'inglese Thomas Sydenham rivendica il ruolo della clinica di osservazione contrapposta alle diverse teorie della macchina corporea, da quelle generali alla Borelli, a quelle di filosofi come René Descartes, a quelle strettamente mediche elaborate dall'olandese Hermann Boer-haave o dal tedesco Friedrich Hoffmann. La rivendicazione di una concezione olistica del corpo, sano e/o malato, impone di tenere conto dei dati ambientali, un'istanza che nel Settecento conosce una rinnovata fortuna e che è anch'essa connessa, come si è visto, all'interesse per la sanità pubblica. Ma è centrale nelle concezioni vitalistiche un'attenzione molto forte al tema della sensibilità. Al principio del secolo Giorgio Baglivi, medico tra i più brillanti del suo tempo, purtroppo morto prima di aver potuto sistematizzare le osservazioni delineate nella sua opera più importante, il*De fibra motrice et morbosa*, pubblicata a Roma nel 1700, ha sostenuto che la fibra sia l'unità minima costituente l'organismo, capace di reazione agli stimoli e quindi anche di ammalarsi. Baglivi, dalmata di origine, adottato da un mercante di Lecce, ha studiato a Napoli e si considera erede della

scuola italiana dei medici “galileiani”, da Tommaso Cornelio a Marcello Malpighi a Lorenzo Bellini; ma riprende anche le intuizioni dell’inglese Francis Glisson, teorico dell’irritabilità (cioè della sensibilità, oltre che della capacità di reazione a stimoli esterni) come proprietà specifica del vivente, e più indietro del naturalismo rinascimentale e delle teorie dell’animazione universale. Clinico esperto e di gran valore, fautore di un ippocratismo “al letto del malato”, anatomista discusso, ma abituato alla sperimentazione anche nel campo della neurofisiologia, Baglivi riunisce nel concetto di fibra concezioni anatomo-fisiologiche e patologiche che gli avrebbero consentito, probabilmente, di cominciare a superare l’*impasse*del meccanicismo medico senza abbandonare una solida base di evidenza sperimentale, anatomica e funzionale. Lo svizzero Albrecht Haller, medico, botanico, anatomofisiologo, una delle più grandi personalità del Settecento, si attiene anch’egli a un rigoroso sperimentalismo nel riproporre l’irritazione come modello esplicativo di diversi fenomeni fisiologici, rifiutandone le implicazioni “metafisiche” e materialistiche.

Non sempre il vitalismo settecentesco è capace di restare così ancorato al dato concreto; pure, ha un merito indubbio, quello di prendere in considerazione l’organismo come un tutto, ma – distinguendosi dall’olismo antico – sa integrare in questo “tutto” l’attività e le funzioni delle singole parti o organi, valorizzando il lavoro in senso localistico svolto dai chirurghi e dagli anatomopatologi. In questi stessi anni, del resto, si afferma la nozione della fisiologia come campo disciplinare autonomo, diverso dall’indagine anatomica e da quella patologica. Un medico che può forse essere classificato come “animista” più che come vitalista, le cui dottrine appaiono poco rigorose già a molti contemporanei, il tedesco Georg Ernst Stahl, è tra i primi a chiarire la differenza e a insistere sul fatto che una corretta visione fisiologica consista appunto in una forma di olismo. La migliore e più lucida patologia vitalista è quindi fondata sulla necessità di integrare fenomeni locali con le patologie dell’intero organismo. La roccaforte dei vitalisti francesi è la facoltà di medicina di Montpellier, la sola in Francia in grado di rivaleggiare conquella di Parigi. Molti medici di Montpellier contribuiscono all’*Encyclopédie*(1751-1772), il grande “dizionario ragionato” curato da Diderot e D’Alembert che contribuisce a fissare e diffondere le dottrine illuministiche in Europa, ma anche a rivendicare l’importanza delle scienze e delle tecniche per il progresso umano. L’ultimo grande vitalista, già al principio dell’Ottocento, è Xavier Bichat, il fondatore dell’istologia, che riprendendo Haller assegna le proprietà vitali ai tessuti, ma li distingue in base alla loro reazione alle patologie, integrando le parti con il tutto e l’osservazione “ippocratica” con uno sperimentalismo maturo. Ma non bisogna dimenticare la singolare – e fortunatissima – teoria dello scozzese John Brown che, pur non potendo essere a stretto rigore annessa al vitalismo, ne riprende alcuni tratti. Brown ritiene che la vita consista in uno stato di eccitazione, e che le malattie siano “steniche” o “asteniche”, derivino cioè da un difetto o da un eccesso di eccitazione vitale, e conseguentemente siano da curare attraverso stimolanti o sedativi. La teoria di Brown è accolta con grande cautela, per non dire con sospetto, dall’*establishment*medico accademico, che ne critica le semplificazioni. Ma a fine secolo, e per un breve giro di anni, diviene “la” teoria dei giovani impegnati sul fronte rivoluzionario, e in Italia, in particolare, è la teoria ufficiale dei molti medici che con una definizione sbrigativa sono chiamati “giacobini”.

Le teorie “vitalistiche” e in generale i sistemi medici di cui abbiamo parlato vengono messi alla prova in un campo molto specifico e di grande vitalità scientifica, quello delle teorie sulla generazione. Nel corso del Settecento i dati raccolti in campi scientifici apparentemente molto lontani fra loro e dalle teorie mediche, da quella che oggi è la biologia degli organismi unicellulari al dibattito sulle “piante imperfette”, organismi

(funghi, licheni, coralli) la cui natura vegetale o animale rimane a lungo incerta, alle osservazioni su organismi semplici come i vermi o i polipi acquatici, alle nuove acquisizioni embriologiche, contribuiscono a trasformare in profondità la concezione del corpo vivente e anche ad aprire il dibattito sulle specie e sulla loro trasformazione o evoluzione. L'uomo non si mostra diverso dagli altri "animali", che una tradizione consolidata dall'Antichità, e presa in carico dal pensiero cristiano, ha, invece, disposto lungo una "scala degli esseri" organizzata gerarchicamente che molti mettono in discussione proprio in questi anni, a favore di una maggiore libertà di indagine comparativa. Negli anni di fine secolo, durante l'età rivoluzionaria e napoleonica, che in tutta Europa sfociano in una nuova organizzazione dell'istruzione e della ricerca scientifica e tecnica, si aprono così nuovi campi disciplinari: oltre alla fisiologia, l'anatomia comparata, la paleontologia, la biologia, l'embriologia, l'antropologia fisica. I medici sono tra i più esperti conoscitori, e tra i più entusiasti assertori, delle nuove teorie e discipline (spesso tutt'altro che omogenee!); oltre a prendere parte a un dibattito in cui la distinzione tra "scienziati" e medici praticanti è molto labile, ne trasportano i risultati nel proprio specifico campo disciplinare, con risultati di grande interesse e che preludono alla grande trasformazione in senso pienamente scientifico della medicina ottocentesca. La discussione, medica ma non soltanto, fra fautori dell'epigenesi e del preformismo, e quelli della "preesistenza dei germi" – fra coloro che ritengono che l'embrione si formi per accrescimento progressivo di parti, o che esso sia invece già interamente formato e miniaturizzato, nell'uovo o, come si inizia a credere, nello spermatozoo – non si risolve definitivamente. Le ricerche, avvenute intorno alla metà del secolo, del naturalista pavese Lazzaro Spallanzani sui girini e dei ginevrini Charles Bonnet e Abraham Trembley sul polipo d'acqua, capace di rigenerare i suoi tentacoli, mettono in luce fenomeni sorprendenti, che, pur non essendo direttamente connessi alla questione della riproduzione, in realtà la toccano da vicino e ripropongono la*vexata quaestio*della generazione spontanea. La vita, sia alla sua origine che nei suoi sviluppi, si dimostra un fenomeno molto più complesso e contraddittorio di quanto si fosse creduto.

A fine secolo le scoperte sull'elettricità animale introducono nel dibattito medico un'entità nuova, la cui esistenza, scientificamente provata, concretizza l'ipotesi che nell'organismo agiscano "forze invisibili". Il bolognese Luigi Galvani, un medico che si è occupato tra l'altro di ostetricia e di anatomia, pubblica nel 1791 i risultati di ricerche sperimentali, iniziate dall'osservazione casuale del movimento attivato nei muscoli di una rana già morta dal contatto tra i nervi e del metallo elettricamente carico. L'esistenza di una elettricità "intrinseca all'animale" viene messa in discussione da una delle massime autorità scientifiche dell'epoca in materia, il pavese Alessandro Volta, ma le teorie di Galvani aprono un campo innovativo, quello dell'elettrofisiologia.

I chirurghi: una rivoluzione scientifica e professionale

di Maria Conforti

Come si è visto, la medicina antica e quella di età moderna avevano tenuto separate la professione del chirurgo, operatore manuale, anche se colto o di alto livello sociale, e quella del medico, "filosofo naturale", in grado di curare le patologie interne al corpo, mentre al chirurgo erano riservati gli interventi alla superficie e il trattamento delle fratture e in generale dei traumi e delle ferite. Con il Settecento questa situazione cambia radicalmente, e Owsei Temkin ha perfino potuto sostenere persuasivamente che lo sviluppo della moderna medicina scientifica è stato dovuto anche, se non principalmente, agli sviluppi nella chirurgia nel periodo che va più o meno dal 1700 al 1830. In realtà l'incontro tra medicina e chirurgia, con la creazione di figure professionali intermedie tra il medico*physicus*e il barbiere-chirurgo, è un processo iniziato molto prima; ma è in questo periodo che il chirurgo si emancipa definitivamente da una posizione subordinata. Il mutamento è riflesso, come spesso accade, dalle istituzioni di insegnamento: nella prima metà dell'Ottocento le facoltà mediche sono diventate, in quasi tutta Europa, facoltà di medicina e chirurgia. Naturalmente la geografia di questo mutamento è complessa, e riflette usi locali, regolamentazione delle corporazioni professionali, organizzazioni formative; e soprattutto la presenza o la relativa assenza delle istituzioni ospedaliere, delle flotte, degli eserciti, che per i chirurghi rappresentano un'eccezionale occasione di lavoro pubblicamente riconosciuto, e quindi di miglioramento sociale. In Germania, Italia e in Olanda la situazione dei chirurghi è per diverse ragioni migliore di quella di Francia o Inghilterra. Tuttavia, come accade anche in altre discipline scientifiche ad alto contenuto tecnico che in questo periodo passano da una situazione minoritaria a una di maggior prestigio, è proprio in Francia che le complesse regolamentazioni di*ancien régime*sono messe in crisi, e modificate, da un conflitto che anche prima degli anni rivoluzionari oppone per decenni le nuove e progressive istanze di una classe di medici chirurghi intellettualmente agguerriti e politicamente determinati al leggendario conservatorismo della Facoltà medica di Parigi, arroccata in difesa dei propri privilegi.

Naturalmente l'avanzamento della chirurgia è sostenuto dalle necessità e dai risultati della ricerca anatomica, ma anche la pratica ha il suo peso: i medici più acuti si sono resi conto del fatto che senza una buona collaborazione con un chirurgo capace molte scelte terapeutiche sarebbero inefficaci. Nel 1731 François Quesnay, più noto per i suoi studi di economia e come padre della fisiocrazia, ma protagonista della "rivoluzione chirurgica", fonda l'Académie Royale de Chirurgie, che insieme ad altre istituzioni, tra le quali spicca il Collège de Saint- Côme, rende Parigi il principale centro per la chirurgia in Francia e uno dei maggiori, nonché il più celebre, in Europa. Quesnay è una personalità eccezionale, la cui carriera è però un esempio delle potenzialità sociali e intellettuali di una professione ancora considerata di secondo piano. Di famiglia modesta, con una formazione di chirurgia pratica e con un titolo di dottore in medicina, Quesnay diviene il medico della Marchesa di Pompadour, l'influente amante del re Luigi XV, che gli apre l'accesso a corte. A metà secolo, dopo una brillante carriera di curante, sotto l'influenza degli enciclopedisti e del meglio della cultura illuminista, elabora il sistema fisiocratico, nel quale l'agricoltura è il principale motore dell'economia. Ma anche prima della fondazione dell'Académie l'attenzione per l'anatomia ha imposto i chirurghi all'attenzione dell'Académie des Sciences, la massima istituzione scientifica francese. La formazione dei chirurghi parigini si avvale dell'esperienza – anche e soprattutto anatomica – che si può ottenere nella rete

degli ospedali cittadini, anche se conflitti oppongono nel secondo Settecento i diversi centri di formazione chirurgica. Durante la Rivoluzione si tenta di porre rimedio alla confusione determinata da una pluralità di centri e dalle multiple rivalità professionali, dapprima riformando le istituzioni mediche, secondo un progetto la cui redazione è affidata a un grande anatomista, Felix Vicq d'Azyr, tenendo conto sia delle istanze di una formazione integrata che di quelle assitenziali e di sanità pubblica. Una via più drastica, che inevitabilmente si rivela sbagliata, è percorsa negli anni del Terrore, quando nel 1792 viene decretata la chiusura di tutte le facoltà, scuole, accademie e luoghi ufficiali di insegnamento medico e chirurgico. Al momento della loro riapertura, tra il 1794 e il 1795, la distinzione tra le due maggiori branche della medicina non esiste praticamente più. Xavier Bichat, che ha avuto una formazione chirurgica ma insegna medicina, è un esempio di questa tendenza, tipica della scuola del grande chirurgo Pierre Joseph Desault, che è il maestro di una generazione di chirurghi e di medici, quella della celebre "clinica" parigina.

L'altro importante centro europeo di ricerca e sperimentazione nel campo della chirurgia è nelle isole britanniche: in Inghilterra, ma soprattutto in Scozia, dove la scuola di chirurgia e anatomia di Edimburgo è considerata superiore a quelle inglesi. I due fratelli scozzesi Hunter, William e John si impongono – non troppo diversamente da Quesnay – non solo in campo chirurgico, ma anche nella ricerca scientifica in genere, tanto da far ritenere che la formazione "pratica" e libera del chirurgo, basata sull'abilità in campo anatomico e operativo e in grado di far percorrere carriere brillanti, sia più favorevole di quella medica tradizionale allo sviluppo di teorie e pratiche innovative. William è stato allievo a Edimburgo di William Cullen, un clinico celebre per le sue tecniche di insegnamento "libero" (le sue lezioni si svolgono in inglese, non in latino, e questo gli consente di raggiungere un pubblico più ampio di quello dei soli medici). Stabilitosi a Londra, William Hunter non riesce a entrare nel College of Physicians, il corpo che tradizionalmente riunisce e controlla i medici della capitale, a causa della sua pratica ostetrica. In compenso, è ammesso alla Royal Society e diviene il medico delle famiglie altolocate. Uno dei suoi maggiori contributi scientifici è la scoperta e la "mappatura" della circolazione materno-fetale. Suo fratello John, che per tutta la vita è chirurgo nei maggiori ospedali di Londra, si spinge però molto più avanti nella sperimentazione, appassionandosi a questioni di anatomia comparata e conducendo esperimenti sulla rigenerazione animale e in particolare sulla rigenerazione dei nervi, riprendendo le ricerche eseguite dall'italiano Felice Fontana.

Una grande occasione di ascesa sociale viene, per i chirurghi e per i medici (spesso non più distinti chiaramente) con il decennio delle guerre napoleoniche nel primo Ottocento. Studi analitici hanno dimostrato che in questo periodo si supera definitivamente la tripartizione moderna fra legge, medicina e teologia come le tre principali occasioni formative e occupazionali per individui non provenienti da famiglie nobili. La chirurgia e la medicina divengono, laicamente, una delle possibili professioni per persone – uomini ma anche qualche donna avventurosa – desiderose di un'affermazione professionale e sociale. Le guerre di primo Ottocento, estese su tutto il territorio europeo e le prime a essere combattute da eserciti professionali, offrono però (come sempre gli eventi bellici) anche occasione di apprendimento e sperimentazione. Lo dimostrano le non poche nozioni e tecniche sviluppate in questo periodo. Non si può fare che un solo esempio, quello celebre della creazione delle ambulanze e in generale della medicina di emergenza, con l'elaborazione del*triage*, la selezione dei feriti per il trasporto agli ospedali da campo.

Gli avanzamenti tecnici della chirurgia in questo periodo sono comunque notevoli e

non possono essere separati dalle vicende che abbiamo delineato, e che contribuiscono a spiegare. Di solito si ritiene che prima dell'anestesia e delle scoperte microbiologiche, che spingono i chirurghi a tentare di ottenere un teatro operatorio il più possibile "asettico", le operazioni chirurgiche siano sostanzialmente brutali. Queste limitazioni ci sono, e la mortalità postoperatoria è alta, ma dei progressi vengono fatti, ad esempio nella tecnica della legatura dei vasi e delle suture. Operazioni come l'erniotomia e le amputazioni sono notevolmente migliorate, anche perché una migliore conoscenza anatomica rende possibile limitarle al minimo; anche la strumentazione è affinata, con il contributo di artigiani di grande abilità, e si sviluppano settori come l'oftalmologia, l'odontoiatria, che per la prima volta è sottratta agli strati più bassi dei curanti, la chirurgia ostetrica. Il forcipe è probabilmente un'invenzione del secolo precedente, ma si diffonde nel Settecento. La nuova consapevolezza dell'importanza dei singoli organi spinge a una maggiore attenzione negli interventi; in molti casi i chirurghi sono più abili dei medici nell'integrare le conoscenze anatomo-patologiche e fisiologiche con i dati sul paziente, e di fatto il post-operatorio è seguito da chirurghi che si possono facilmente convertire in internisti. Il ruolo dei chirurghi nella nascita e nello sviluppo dell'anatomia patologica è discusso, ma è certo che la loro*expertise*e la loro abilità li rendono possibili, non diversamente da quanto è già accaduto con l'anatomia al tempo di Vesalio.

La frenologia e le pratiche psichiatriche di primo Ottocento

di Valentina Gazzaniga

I fervori della rivoluzione illuminista coinvolgono profondamente la medicina su tutto il territorio europeo e impongono alcuni ripensamenti significativi, soprattutto nel settore della riflessione sulle malattie psichiatriche. Di fatto, la tradizione medica antica non conosce le malattie della mente se non come derivate dalle stesse alterazioni qualitative che causano le malattie del corpo; il disequilibrio degli umori, in particolare della bile nera (*melan chole*), prodotta in quantità eccessive, altera lo stato fisiologico per eccesso di calore o di freddezza e, nella teorizzazione aristotelica, causa mutazioni del tono dell'umore simili a quelle prodotte dall'ingestione di eccessive quantità di vino. Il temperamento, predisposizione naturale comune a tutti gli uomini, può trasformarsi allora in vera e propria patologia; la tradizione medica occidentale tramanda sotto il nome della malinconia tutto il dibattito scientifico sulla depressione e quello sul mal d'amore, considerato una vera e propria forma patologica, che si esprime con diversi livelli di gravità. Le altre forme patologiche in cui si classifica la malattia mentale in antico sono quelle della mania e della frenite, agglomerazioni di sintomi di diversi disturbi del comportamento, tra i quali il delirio o la semplice agitazione, accompagnata o meno da eventi febbrili. La mancanza dell'idea di una specificità della malattia psichiatrica comporta, evidentemente, l'assenza di una terapia specifica, la non esistenza di una specializzazione medica per la cura delle malattie mentali e la non programmazione di luoghi di cura "scientificamente" impostati. A questa condizione fa eccezione, come è noto, il mondo arabo già medievale, nel quale il*bimaristan*è pensato con reparti appositi per gli ammalati di mente, e nella cui teorizzazione medica ampia parte è dedicata alla discussione di alcune forme psichiatriche.

La tendenza della medicina occidentale a negare la malattia mentale come entità patologica a sé stante e a vederla piuttosto come sintomo di uno dei molti disordini umorali (quindi del corpo) viene corretta solo a partire dalla metà del XVIII secolo; protagonisti di questo rinnovamento sono clinici che maturano uno spiccato interesse nei confronti delle malattie mentali, come Pierre-Jean- George Cabanis e Philippe Pinel. Cabanis, nel testo pubblicato nel 1802*Rapports du physique et du moral de l'homme*, adotta un criterio meccanicista di spiegazione dei fenomeni di produzione ed elaborazione del pensiero, ritenuto un effetto del funzionamento cerebrale, e in particolare il risultato delle secrezioni dell'organo-cervello. L'anima, la coscienza, il pensiero stesso diventano in Cabanis proprietà del sistema nervoso. Lo stesso accade per le sensazioni, da cui origina l'intelligenza: esse hanno sede negli organi interni. Pur non abbandonando la teoria dei temperamenti e non definendo in modo chiaro le relazioni intercorrenti tra sistema nervoso e fenomeni psichici, Cabanis può essere considerato l'"apripista" di una scuola di concettualizzazione medica che indica il cervello come sede anatomica dello spirito e dell'anima.

Philippe Pinel, primario all'ospedale di Bicêtre e alla Salpêtrière, fortemente influenzato dalle dottrine degli*idéologues*e dalle idee filosofiche di John Locke, inizia a manifestare già a metà degli anni Ottanta del Settecento forti interessi per la materia psichiatrica e ad esprimere la difficoltà di descrivere in modo scientificamente esatto e di inquadrare nosologicamente i fenomeni psicologici di interesse medico. La sua attività ospedaliera, in entrambe le sedi in cui opera, è caratterizzata da un forte interesse nosografico e descrittivo e dalla ferma intenzione di liberare gli ammalati da tutte le

contenzioni e gli strumenti di punizione con cui erano stati tradizionalmente trattati; privati delle catene, i pazienti psichiatrici potevano rivelare quello che in loro sopravviveva dell'antico spirito sano, manifestare affetti e interessi nei confronti del mondo esterno, riacquistare dignità umana e anche migliorare la loro condizione clinica. I risultati del suo lavoro, che i contemporanei interpretano come impegno internistico e patologico più che psichiatrico nel senso stretto del termine (Pinel fu professore di fisica medica e, successivamente e per un arco di tempo di venti anni, insegnò patologia medica), sono compendiati nel trattato*Nosografia filosofica*del 1798. Nei criteri adottati per la classificazione patologica si risentono le influenze degli interessi botanici di Pinel, a loro volta condizionati fortemente dai criteri ordinatori di Linneo: la malattia mentale viene definitivamente liberata dallo stigma della possessione diabolica, ed essa viene indicata come mera conseguenza di pressioni sociali o di condizionamenti psicologici errati e stressanti. La terapia, di conseguenza, deve prevedere un rapporto costante e pedagogico tra medico e ammalato, volto a fornire quello che Pinel indicherà come "trattamento morale" nel suo*Trattato medico-filosofico sull'alienazione mentale*del 1801: tale trattamento prevede, tra l'altro, l'impiego del paziente in contesti lavorativi, la cura attenta delle condizioni igieniche, un moderato ma costante esercizio fisico. Jean-Étienne Dominique Esquirol, allievo e aiuto di Pinel alla Salpêtrière, gli succede e prosegue la sua attività sia attraverso la progettazione di una*maison de santé*dedicata in modo esclusivo alla terapia delle malattie mentali (l'idea era quella che gli alienati potessero essere trattati al meglio in ambienti ristretti e a gestione "familiare", una sorta di anticipazione del concetto di casa-famiglia), sia attraverso il tentativo di portare le riforme sanitarie attuate sul territorio parigino in materia di psichiatria sino alla provincia estrema, medicalizzando su tutto il territorio francese il trattamento dei pazienti psichiatrici e progettando una legislazione "nuova", attenta agli sviluppi scientifici più recenti della disciplina (è del 1838 la legge francese per l'istituzione di case di cura per gli ammalati di mente). Le idee mediche di Esquirol, pur prendendo avvio dall'insegnamento e dalle convinzioni di Pinel, finiscono per prendere parzialmente le distanze dalla classificazione nosologica preesistente, percepita come eccessivamente semplificatoria; le malattie mentali sono descritte da Esquirol come legate a perturbazioni delle passioni dell'anima (Pinel aveva scritto che "…non solo le passioni sono la causa più comune dell'alienazione, ma intrattengono con questa malattia e con le sue varietà dei sorprendenti rapporti di somiglianza"), e le passioni sono, usando un linguaggio anatomo-patologico di origine morgagnana, causa e sintomo della patologia psichiatrica. Essa non sovverte mai totalmente la mente dell'ammalato, nella quale continua a rimanere viva, come un lume, una traccia dell'antica capacità raziocinante; è a questa che si deve richiamare il medico nell'approntare un trattamento terapeutico. Alcune specie patologiche compaiono per la prima volta nella letteratura medica proprio nell'opera di Esquirol; per esempio, all'ippocratico concetto umorale di malinconia egli sostituisce quello di "delirio triste" o di monomania, cioè delirio limitato a un piccolo nucleo di idee persistenti e ossessive, quando non ad un solo pensiero dominante.

Il lavoro della scuola francese di psichiatria fornisce alla comunità medica una prospettiva totalmente rinnovata sulle dimensioni fisiopatologiche della mente, insieme a un ristrutturato metodo di lavoro; in un contesto culturale che risente delle scoperte neurofisiologiche di François Magendie, Marie Jean Pierre Flourens e Johannes Müller (funzioni regolatricidel cervelletto sulla funzione muscolare, funzione motoria delle radici del nervo spinale anteriore) e delle loro ricadute metodologiche sperimentali si inserisce e si sviluppa l'organologia di Franz Joseph Gall, che ritiene il cervello la sede di disposizioni e

qualità innate, in grado di incidere sulla costituzione fisica dell'individuo. Scrive Gall: "Il mio scopo è di stabilire le funzioni del cervello… e di dimostrare che si possono individuare differenti disposizioni e inclinazioni dalle protuberanze o dalle depressioni che si trovano sulla testa e sul cranio, e di presentare con chiarezza le più importanti varietà e conseguenze che ne derivano per l'arte medica, per la morale, per l'educazione, per la legislazione e così via, e in genere per una conoscenza più approfondita dell'uomo". L'idea fondamentale espressa da Gall è, dunque, che dall'esame e dalla considerazione attenta delle depressioni e delle protuberanze rilevabili attraverso l'esame della scatola cranica (bozze craniche) si possa evincere uno stato di ipotrofia o di ipertrofia di specifiche aree cerebrali. Questi stati ipo o ipertrofici, a loro volta, segnalano al medico la dominanza di una o più d'una tra 27 facoltà psichiche, fisicamente localizzate in zone diverse della corteccia cerebrale. Le "bozze" craniche sono pertanto da considerarsi come il "segno" esteriore della forma acquisita dal cervello nelle fasi iniziali della sua formazione; la forma del cranio corrisponde, come un calco, a quella cerebrale che, a sua volta, indica disposizioni dell'anima che si esprimono funzionalmente attraverso il cervello stesso.

La teoria di Gall deriva da una molteplicità di suggestioni culturali:*in primis*, dalla straordinaria perizia anatomica del suo autore, che funge però solo da strumento di conferma delle modalità di funzionamento degli organi cerebrali, multistrutture che convergono nella formazione del cervello e della corteccia. Sulla competenza anatomica di Gall si innestano teorie molto antiche, come la tradizione della fisiognomica, fondata in antico dal trattato apocrifo delle*Fisiognomoniche*attribuito ad Aristotele, e ripreso in evo moderno dalle idee di Giovan Battista Della Porta, filosofo napoletano, appassionato di ottica e di magia, autore di un*De humana Physiognomonia*, pubblicato nel 1583 in quattro libri, in cui si discute della conformazione fisica individuale come conseguenza del temperamento. La disciplina, duramente condannata nel corso del XVIII secolo come congerie di sciocchezze e teorie fantastiche (si veda, tra le altre, l'aspra critica di Buffon), viene ripresa, tra il 1775 e il 1778, dalle teorie di un pastore protestante, Johann Kaspar Lavater, che riscopre l'antica materia concentrando nuova attenzione sulla mimica e sulle espressioni come indicatori delle qualità dell'anima. Le idee di Lavater, pur disomogenee e decisamente fantasiose, incontrano il favore di certa parte dell'ippocratismo tardo settecentesco e la parziale approvazione dello stesso Cabanis, interessato a reperire la corrispondenza possibile tra storia delle malattie ed espressioni e forme del corpo, finendo per fornire materia di ispirazione per le teorie di Gall. Quest'ultimo, nel libro*Sur le fonctions du cerveau*del 1822 afferma positivisticamente che per lui il cervello è la sede anatomica dell'anima e l'unico luogo in cui essa si esprime funzionalmente; lo spirito esprime le sue qualità attraverso la materia, senza che esista diversità alcuna tra anima e corpo. L'anima cessa di essere un problema della teologia, e la competenza sullo spirito passa nelle mani degli anatomisti e dei fisiologi: la craniologia, con i suoi strumenti di rilevazione scientifica e le sue misurazioni, è la sola scienza che può individuare i diversi organi cerebrali che corrispondono a diverse funzioni spirituali. Esse sono assolutamente innate, dunque non acquisite culturalmente e solo parzialmente correggibili attraverso interventi esterni. L'innatismo di Gall comporta, di conseguenza, la fede nella sostanziale disuguaglianza degli uomini, ognuno portatore di strutture particolari che esprimono funzioni specifiche, diverse da individuo a individuo; l'educazione può agire solo nel senso di una parziale correzione, moderazione o incremento di disposizioni ereditarie, che interagiscono in modo costante e diverso dando origine alle personalità. È inutile, per esempio, accanirsi nel tentativo di correzione del criminale, che è tale per disposizione innata e per dominanza di un organo cerebrale sugli altri, del tutto svincolata dalla sua

volontà e dalla possibilità di controllarne gli effetti e gli esiti. Gall propone sostanzialmente una teoria fisiologica, che è fortemente debitrice all'idea di Cabanis che il cervello e l'anima coincidano e che il cervello agisca producendo pensiero; le sue idee risentono, però, anche delle teorie di Johann Gottfried Herder, che aveva sostenuto la corrispondenza tra forma e funzione, in particolare per quanto riguarda la formazione del cranio e le funzionalità cerebrali. Gall fonda una "psicologia delle differenze individuali", che più volte è stata indicata dalla storiografia come l'origine delle teorie costituzionaliste di Nicola Pende e Giacinto Viola.

Il nome di "frenologia", che viene tradizionalmente attribuito al pensiero di Gall, è in realtà usato per la prima volta dal suo allievo e amico Johann Caspar Spurzheim che, dopo un lungo periodo di lavoro comune, si allontana dalle idee del maestro, ampliando le facoltà cerebrali fino a farle diventare 35 e selezionandole tra le "positive". L'allontanamento di Spurzheim da Gall riguarda questioni di non poco conto; selezionare le disposizioni buone significa, infatti, correggere il fondo della teoria di Gall, che riteneva il progresso di fatto impossibile perché le influenze culturali non sono in grado, come si è detto, né di creare né di demolire le disposizioni innate; l'uomo primitivo rimane, per Gall, in qualche modo, sempre vivo all'interno delle generazioni successive, sicché il modo più autentico di affrontare lo studio della psicologia è l'approccio antropologico, che consente lo studio, nei primitivi, delle facoltà innate. Come ha dimostrato, in un bel saggio, Owsei Temkin, sostenere, come farà ereticamente Spurzheim, che le disposizioni sono sostanzialmente buone significa dire che l'uomo, obbedendo agli impulsi dettati da quelle facoltà innate, non può far altro che progredire e migliorare i destini dell'umanità, conciliando in questo modo le esigenze della scienza positivistica e quelle della morale e della teologia di primo Ottocento.

La frenologia otterrà, anche attraverso la mediazione di Spurzheim, un enorme successo medico e sociale; tra i suoi sostenitori si annoverano nomi come quello di Auguste Comte, che ne accoglie le concezioni di fondo e ne discute nel suo*Corso di filosofia positiva*, e quelli di numerosi medici in tutta Europa. Sulla scia del comportamento di Gall e dei suoi seguaci, la moda del tempo impone il riconoscimento dei tratti di personalità dall'analisi delle bozze non solo come pratica scientifica ma anche come*divertissement*di corte; i testi raccontano che anche Giuseppina, di nascosto dall'imperatore che non ne approvava l'interesse frenologico, manifestava insistita curiosità per gli aspetti più teatrali della disciplina.

Semmelweis e la febbre puerperale

di Valentina Gazzaniga

Ignaz Semmelweis è forse uno dei protagonisti più conosciuti della medicina di metà Ottocento. Il suo nome è associato a quello di una malattia ancora alla metà del secolo incompresa nei suoi meccanismi eziologici e mortale in un'altissima percentuale di casi, la febbre puerperale. La malattia è nota oggi come una grave forma di sepsi, causata da streptococchi del gruppo A e B, responsabili di processi infettivi gravissimi sia nella madre che nel neonato. Semmelweis è un giovane medico, laureatosi da poco, quando viene rapidamente assunto, nel 1846, in qualità di assistente, nel reparto ostetrico del più grande ospedale di Vienna; ha un protettore illustre, Joseph Skoda, che è autore di un rivoluzionario trattato sull'auscultazione cardiaca ed è professore di medicina a Vienna dal 1846 al 1871. Semmelweis si trova immerso nel pieno della vita intellettuale della medicina viennese, che però presenta ancora tratti di grande conservatorismo; a capo della maternità viennese c'è Johann Klein, professore di ostetricia, dal 1848 fiero oppositore dell'idea di costituire una commissione incaricata di studiare il fenomeno dell'altissima mortalità materna che si verifica nel reparto di cui è primario. La malattia ha carattere terribile e assale le donne che partoriscono in ospedale con maggiore frequenza e maggiore violenza rispetto a quanto non faccia con le signore più benestanti o con le nobildonne, che partoriscono tra le mura domestiche e con quelle che, più disgraziate o solo più accorte, danno alla luce i figli per le strade di Vienna, all'aperto, davanti agli stessi cancelli dell'ospedale, senza assistenza di alcun genere. I caratteri della malattia sono descritti, in tutte le fonti dell'epoca, mediche e non mediche, con costanza e uniformità; le pazienti sono colpite da brividi improvvisi, in genere a poche ore di distanza dal parto, in casi eccezionali molti giorni dopo, o addirittura prima della nascita dei bambini; in gran parte dei casi si verifica la sospensione del flusso lochiale e l'interruzione della lattazione. Sempre l'addome si gonfia e aumentano le secrezioni espulse per via vaginale. La febbre, molto alta, si ripresenta a ondate successive, che richiamano nella loro tipologia quelle delle febbri intermittenti, e si accompagna alla graduale perdita di lucidità delle pazienti che conduce, spessissimo, alla morte. L'analisi dei cadaveri in sala settoria rivela in genere una necrosi diffusa degli organi interni, in primo luogo dell'utero e degli annessi, ulcerazioni diffuse dei genitali esterni, presenza di pus in addome, talvolta compromissione del fegato, della milza, dei polmoni, che paiono colpiti da una specie di "disfacimento" interno. La gravissima incidenza della febbre puerperale colpisce immediatamente il giovane medico, che vede nella malattia, per usare le sue stesse parole, "il lato oscuro dell'ostetricia". Semmelweis è soprattutto colpito dalla discrepanza dei dati di morbilità e mortalità nei due diversi reparti dei quali si compone la maternità viennese: infatti, il numero di pazienti affette e la conseguente mortalità risulta, nel 1846, circa cinque volte superiore nel primo reparto rispetto a quella che si verifica nel secondo. In un periodo di tempo più lungo, la mortalità del primo reparto è superiore di circa tre volte a quella che si verifica nel secondo. "Centinaia di donne" cadono preda della malattia, e si manifestano almeno dieci, quindici crisi epidemiche gravissime ogni anno nelle quali "la vita delle madri e dei bambini avrebbe potuto essere salvata". Nessuna spiegazione eziologica sembra essere tentata o trovata dagli ostetrici viennesi per dar conto di dati tanto discrepanti; piuttosto, il direttore della prima clinica fa ricorso a spiegazioni causali di stampo tradizionale, condivise dal pensiero medico-ostetrico di mezza Europa – principalmente quella dell'influenza epidemica e ambientale. L'idea che la malattia sia dovuta ad aria

guasta e corrotta, di tradizione ippocratica, viene subito contestata da Semmelweis, attraverso la semplice notazione del fatto che malattie epidemiche molto diffuse nella stessa Vienna, come il colera, affliggono intere porzioni di popolazione e non certo solo i ricoverati in un singolo ospedale. Inoltre, Semmelweis nota che molti parti hanno luogo per strada; questo accade, in genere, alle porte dell'ospedale e non per caso, in quanto alle madri che partoriscono nelle strette vicinanze della maternità l'amministrazione ospedaliera garantisce cure, in cambio di baliatico gratuito. Queste nascite "per strada" mostrano un tasso di morbilità assai più basso di quello ospedaliero, malgrado le pessime condizioni in cui avvengono: il clima spesso freddo di Vienna, la scarsa igiene, le difficoltà a cui vanno incontro donne povere e sole nel partorire senza alcun tipo di assistenza. Insomma, sembra chiaro al giovane medico che è proprio l'ospedale il luogo privilegiato di insorgenza della febbre puerperale; il caso ne aiuta la riflessione, quando Semmelweis nota che la morte di un collega, Kolletcha, che oggi sappiamo essere avvenuta per avvelenamento setticemico da taglio casuale con un bisturi usato da un allievo in sala settoria, mostra caratteri del tutto simili a quelli riscontrati sui corpi delle pazienti morte per febbre puerperale. Semmelweis aveva iniziato un ragionamento che riflette in pieno le caratteristiche della nascente medicina sperimentale, di qui a pochi anni illustrata nel trattato di Claude Bernard (*Introduzione allo studio della medicina sperimentale*, 1861). L'osservazione dei fatti lo porta a formulare ipotesi successive, via via scartate dopo il loro controllo attraverso semplici procedimenti, che fungono però da veri e propri esperimenti: la morte di Kolletcha gli suggerisce una nuova ipotesi, cioè che la malattia sia causata da una "cadaverosa materia", trasportata dalla sala settoria al reparto attraverso le mani degli studenti di medicina, che non osservano regole igieniche abbastanza severe. La differenza di morbilità e mortalità nei due reparti si deve attribuire al fatto che solo nel primo operano gli studenti di medicina, mentre nel secondo l'assistenza alle partorienti è garantita dalle ostetriche, che non visitano la sala settoria e non toccano il cadavere. L'esperimento di controllo consiste nell'imporre il lavaggio delle mani con ipoclorito di sodio (una sorta di candeggina) a tutti gli studenti prima che effettuino visite ginecologiche. La mortalità del primo reparto si abbassa, in pochissimo tempo, fino a raggiungere i livelli del secondo. La tesi sembra essere dimostrata e, col tempo, Semmelweis ne perfeziona i contorni: il concetto di "cadaverosa materia" viene trasformato in quello di "materiale organico animale in decomposizione", più funzionale a spiegare perché si ammalino e muoiano non solo le donne visitate all'interno dell'ospedale dai medici, ma anche, seppur più raramente, le pazienti private ed ospedaliere di ostetriche non accorte, i bambini di entrambi i sessi, e addirittura le donne in gravidanza. Il materiale organico in decomposizione può essere, infatti, trasportato attraverso vari mezzi, dagli strumenti chirurgici, dalle mani dell'operatore contaminate da una ferita purulenta, da un panno sporco, alle secrezioni di una paziente assistita nelle ore precedenti; talvolta, secondo Semmelweis, si può generare direttamente all'interno del corpo delle madri una sorta di pus che, trasportato per via ematica, corrompe il sangue e genera una "malattia di sistema". Semmelweis non pubblica immediatamente i risultati ottenuti attraverso il lavaggio delle mani; i motivi della sua reticenza a comunicare in modo ufficiale i risultati della sua ricerca non sono noti. Alcuni autori sostengono che la sua conoscenza della lingua austriaca, così come la sua capacità diesprimersi in inglese o francese, non era sufficiente a pubblicare. Probabilmente, però, la difficoltà era da attribuirsi al solo profilo psicologico di Semmelweis, diffidente per natura ed esasperato dalle opposizioni che aveva incontrato tra i suoi stessi colleghi; sta di fatto che i suoi risultati, pure eclatanti (riduzione della mortalità materna nel reparto diretto dal professor Bartch, in cui avviene la sperimentazione del lavaggio delle mani, dal 26 percento del maggio 1847 allo 0,23

percento del luglio dello stesso anno) sono annunciati dall'autore solo nel 1857, quando, dopo la pubblicazione di una serie di brevi note su una rivista di Pest, compare finalmente il libro*Die Aetiologie, der Begriff, und die prophylaxis des Kindbettfiebers*. Da alcuni anni circolavano, però, alcune brevi note di comunicazione della scoperta, firmate su grandi riviste europee da amici e sostenitori. Né queste note, né il libro di Semmelweis sono utili alla divulgazione della scoperta e la sua intuizione geniale rimane a lungo, semplicemente, ignorata. La letteratura, in particolare la biografia di Semmelweis di Céline, ha dato una versione romantica e romanzata di quella che è stata una rivoluzione non solo "tecnica" ma anche epistemologica, che ha scardinato alle basi le modalità del ragionamento scientifico ottocentesco.*La Vie et l'oeuvre de Philippe-Ignace Semmelweis*, apparsa per la prima volta nel 1924, ha reso infatti colui che era certamente un acuto osservatore e un antesignano del ragionamento sperimentale una sorta di eroe, dedito a combattere i danni dell'oscurantismo scientifico e i dogmi dell'ostetricia contemporanea. Lo stesso Semmelweis ha contribuito non poco alla creazione del suo profilo "eroico" nell'immaginario culturale della medicina: i suoi toni accorati di narrazione – "…le mie dottrine esistono per liberare gli ospizi di maternità dal loro orrore, per preservare la moglie al marito e la madre al figlio" – e la sua violenta invettiva contro "gli omicidi" che si perpetravano a Vienna nella prima clinica ostetrica sono fattori che hanno certamente giovato alla costruzione dell'immagine dell'eroe incompreso e perseguitato. Questa immagine non è del tutto aderente alla realtà: la storiografia recente (K. Codell Carter; I. Loudon) ha ben dimostrato che la ricezione della scoperta di Semmelweis è stata certamente altalenante e difficile, ma questo non è motivato da una precostituita e generalizzata negazione delle sue tesi. La teoria era, infatti, certamente funzionale a spiegare tutta una serie di varianti che nessun altro modello eziopatogenetico riusciva a giustificare, come per esempio la mortalità infantile, egualmente distribuita nei due sessi e quasi inesistente nel caso di madri sane, o l'incidenza molto alta della febbre puerperale negli ospedali universitari e molto più contenuta negli ospizi di maternità in cui non erano previsti corsi di insegnamento; d'altro canto, esistevano due limiti concettuali forti della teoria di Semmelweis, la dominante monocausalità della malattia, ma soprattutto la difficoltà di conciliare le idee del medico ungherese con i dati provenienti dalla disciplina leader del tempo, l'anatomia patologica, che non riscontrava nei cadaveri segni costanti ed identici, ma una variabilità di lesioni che difficilmente sembravano conciliabili con un'unica teoria eziologica. Gli stessi sostenitori di Semmelweis, e addirittura i suoi maestri, come Skoda, non fanno menzione del suo lavoro in modo esplicito, anche quando si soffermano a discutere i contributi più recenti della letteratura europea sull'argomento; a questo si aggiunga che gli inglesi invocavano come propria la priorità dell'osservazione e della prescrizione del lavaggio antisettico. La batteriologia era una disciplina nascente, e solo con il suo affermarsi la teoria di Semmelweis viene finalmente riconosciuta come vera. Nel 1879, davanti all'Accademia medica parigina, Louis Pasteur affronta una vivace discussione con un grande ginecologo, Jacques François Hervieux e conferma pubblicamente quanto aveva già comunicato in una seduta della stessa Accademia, tenutasi nell'aprile 1878. Esistono, dice Pasteur, germi che sono propagati dall'acqua, dagli strumenti e dalle mani degli operatori, neutralizzabili con soluzioni molto diluite di acido fenico; in particolare, un microrganismo è l'agente vivente responsabile della febbre puerperale. A questo microrganismo, che "gli autori tedeschi… chiamano*microsporonomicrococcus*", Jacques Amédée Doléris, suo giovane collega, attribuisce in seguito il nome di micrococco piogeno. Siamo nel 1880, e Semmelweis è morto da 15 anni, in un ospizio ungherese per malati di mente, dove era stato condotto, per l'aggravarsi delle sue condizioni psichiche, dalla moglie; aveva trascorso gli ultimi anni della vita a registrare in modo ossessivo tutte le

reazioni al suo libro, aggiornandone la stesura in modo continuo e maniacale.

Bibliografia

Settecento e primo Ottocento

La tradizione ospedaliera e l'affermazione dell'anatomia patologica
Antiseri D., *Jenner e la ricerca sulle cause e gli effetti del vaiolo vaccino*, Brescia, La scuola, 1981.
Cappelletti V., di Trocchio F. (a cura di), *De sedibus et causis: Morgagni nel centenario*, Roma, Istituto della Enciclopedia Italiana, 1986.
Gazzaniga V., Angelis E. (a cura di), *Giovan Battista Morgagni. Perizie medico-legali. medicina e ambiente nella Serenissima Repubblica di Venezia*, Roma, Carocci, 2000.

Dalle arie all'ambiente: medicina del lavoro e medicina "per il popolo"
Angeletti R.L., Marinozzi S. (a cura di), *Clinica e sperimentalismo nella medicina di Bernardino Ramazzini. Medicina nei Secoli*, "Arte e Scienza" 2011.
Benaroyo L., *"L'avis au peuple sur sa santé" de Samuel-Auguste Tissot (1728-1797): la voie vers une médecine éclairée*, Zürich, Juris, 1988.
Pancino C. (a cura di), *Politica e salute: dalla polizia medica all'igiene*, Bologna, CLUEB, 2003.
Teysseire D.L. (a cura di), *La médecine du peuple de Tissot à Raspail: 1750-1850*. Créteil, France, Conseil général du Val de Marne, Archives départementales, 1995.

Il vaiolo: dalla variolizzazione alla vaccinazione
Antiseri D., *Jenner e la ricerca sulle cause e gli effetti del vaiolo vaccino*, Brescia, La scuola, 1981.
Fadda B., *L' innesto del vaiolo: un dibattito scientifico e culturale nell'Italia del Settecento*, Milano, Franco Angeli, 1983.
Rusnock A., *Making sense of vaccination c. 1800*, in Kroker K., Keelan J., Mazumdar P.M.H. (a cura di), *Crafting Immunity. Working Histories of Clinical Immunology*, Aldershot, Ashgate Publishing, 2008.

Vitalismo, irritabilità, fluidi elettrici: il dibattito medico-scientifico nel Settecento
De Ceglia F., *I fari di Halle. G. E. Stahl, Friedrich Hoffmann e la medicina europea di primo Settecento*, Bologna, Il Mulino, 2009.
Ongaro G., *Tra preformismo ed epigenesi: il carteggio Caldani-Bonnet (1780-1792)*. Atti e memorie dell'Accademia Patavina di Scienze, Lettere ed Arti, Parte II, Classe di scienze matematiche e naturali. Vol. 106, 1993-94.
Piccolino M., Bresadola M., *Rane, torpedini e scintille. Galvani, Volta e l'elettricità animale*, Torino, Bollati Boringhieri, 2003.
Rey R., *Naissance et développement du vitalisme en France de la deuxième moitié du XVIIIe siècle à la fin du Premier Empire*, Oxford University Press, 2000.

I chirurghi: una rivoluzione scientifica e professionale
Ackroyd M., Brockliss L., Moss M., Redford K., Stevenson J., *Advancing with the Army. Medicine, the Professions and Social Mobility in the British Isles*, Oxford University Press, 2006.
Gelfand T., *Paris Surgeons and Medical Science and Institutions in the 18th century*, Westport, Greenwood Press, 1980.
Temkin O., *The Role of Surgery in the Rise of Modern Medical Thought*, in Id., *The Double Face of Janus*, Baltimore, The Johns Hopkins University Press, 1977.

La frenologia e le pratiche psichiatriche di primo Ottocento
Bynum W., Porter R., Shepherd M. (a cura di), *The anatomy of madness: essays in the history of psychiatry*, London, New York, Tavistock Publications, 1985.
Garrabé J. (a cura di), *Philippe Pinel*, Parigi, Le Plessis-Robinson, Synthélabo, 1994.
Lombardo G.P., Duichin M. (a cura di), *Frenologia, fisiognomica e psicologia delle differenze individuali in Franz Joseph Gall: antecedenti storici e sviluppi disciplinari*, Torino, Bollati Boringhieri, 1997.
Wallace E.R., Gach J. (a cura di), *History of psychiatry and medical psychology: with an epilogue on psychiatry and the mind-body relation*, New York, Springer, 2008.

Semmelweis e la febbre puerperale
Almaviva M., *Storia di un "morbo femminile": il dibattito europeo sulla febbre puerperale tra XVIII e XX secolo*, Bollettino di Demografia storica 1999, 30-31.
Codell Carter K.K., Carte B.R., *Childbed fever: a scientific biography of Ignaz Semmelweis*. Piscataway, Trans. Pub., 2005.
Loudon I., *The tragedy of childbed Fever*, Oxford University Press, 2000.
Nuland S.B., *The Doctors' Plague: Germs, Childbed fever, and the strange story of Ignaz Semmelweis*, New York, W.W. Norton, 2003.

Dalla medicina sperimentale alla medicina personalizzata: Ottocento e Novecento

Dall’anatomia patologica alla patologia cellulare e molecolare: l’evoluzione scientifica della patologia

di Gilberto Corbellini

La generalizzazione dei problemi della patologia

Si può strumentalmente far coincidere l’evoluzione della patologia, intesa come momento di sintesi delle conoscenze mediche sui meccanismi della malattia, con l’evoluzione delle strategie scientifiche, in particolare empiriche e sperimentali, disponibili e utilizzate dalla medicina per definire la malattia, spiegarla nei termini di qualche particolare anomalia funzionale, e applicare le tecniche di indagine e i modelli della malattia per la soluzione di problemi diagnostici.

Il termine “patologia” faceva la sua prima comparsa, insieme a “nosologia” e a “fisiologia”, nell’opera*Medicina*(1554) di Jean Fernel per denotare le manifestazioni morbose osservate nei cadaveri che venivano dissezionati. Non è che la medicina antica non riflettesse sulla natura della malattia e sui meccanismi patogenetici alla luce di concezioni generali dell’organizzazione e del funzionamento del corpo, anzi l’opera di Galeno è ricca di riflessioni patologiche. Tuttavia, prima della rivoluzione anatomica del Cinquecento, e in generale nel contesto delle dottrine umoraliste, la pratica e la conoscenza della medicina erano la stessa cosa. Con l’emergere e l’affermarsi dell’anatomia patologica, lo studio delle alterazioni morbose degli organi diventa una dimensione conoscitiva e formativa preliminare ed essenziale per la pratica. La patologia generale è e rimane comunque un insieme di procedure per spiegare la malattia attraverso vari sistemi teorici sviluppati per comprendere i cambiamenti che caratterizzano in modo specifico la malattia o le diverse patologie. In questo senso la dottrina degli umori fornisce una patologia di riferimento anche per il*physicus*, che nel Medioevo studia solo sui testi. Durante l’Illuminismo la nozione di “patologia generale” diventa un luogo comune nel linguaggio medico, e con lo sviluppo dell’insegnamento medico diventa anche una materia di studio.

Alla fine del Settecento la patologia si internazionalizza attraverso lo scambio di materiale patologico, e gli anatomopatologi che lavorano in diversi paesi (soprattutto Stati Uniti, Gran Bretagna, Francia, Germania, Russia e Italia) convergono su quelli che sono i problemi comuni da risolvere al tavolo autoptico. Tanti sono i quesiti su cui ci si interroga: quando i tessuti proliferano in eccesso, come si può differenziare la trasformazione neoplastica dall’infiammazione? Come si può distinguere un tumore benigno da uno maligno? Quale è la natura del pus? Come guariscono le ferite? E perché una ferita che non guarisce porta alla morte? Quando il sangue cessa di fluire liberamente, o in alcune circostanze coagula, si ha a che fare con processi che preludono a conseguenze benefiche o dannose?

Dopo la svolta metodologica imposta da Giovanni Battista Morgagni, nel contesto della rivoluzione anatomo-clinica della Francia napoleonica e post-napoleonica, i medici francesi, tra cui Xavier Bichat, René Laennec e Jean-Nicolas Corvisart combinano la nozione chirurgica di malattia, localizzata a livello di particolari organi e tessuti, con le nozioni di cambiamento clinico, patologico e sistemico. Di fatto si tratta di un’evoluzione delle idee discusse da William Hunter nei suoi studi sui tessuti infiammati, e in questa operazione

quei personaggi si aiutano con il microscopio, ancora imperfetto, ma in grado di consentire un'analisi della malattia in connessione con i suoi effetti a livello dei tessuti individuali. Il modello della malattia sviluppato di Bichat e Laennec localizza le lesioni a livello dei tessuti e concepisce l'anatomia del corpo come un sistema concentrico in cui piani di tessuti si avvolgono e sovrappongono l'un l'altro per costituire i principali organi del torace e dell'addome. Il modello consente di comprendere e predire il cambiamento patologico in termini di simpatie tra le tuniche membranose che circondano parti distanti interessate da processi patologici unitari. Per esempio, all'autopsia le "membrane sierose" che circondano organi come il cuore, i polmoni e l'addome sono spesso infiammate in pazienti con una tubercolosi disseminata. Mentre le "membrane mucose" dell'intestino sono spesso interessate da accessi di enterite che diventano, a loro volta, il centro di un sistema patologico come quello promulgato daFrançoisBroussais.

Una delle conseguenze principali dell'elaborazione anatomo-patologica è quello di amplificare l'importanza della diagnosi fisica. Metodi diagnostici come l'auscultazione e la percussione hanno delle basi obiettive loro proprie, ma una delle più importanti è la possibilità di correlare le scoperte ante e post mortem.

La diffusione del microscopio, inizialmente utilizzato soprattutto da botanici ed embriologi, favorisce l'affermarsi della dottrina cellulare e quindi della patologia cellulare. Johannes Müller introduce l'uso del microscopio nel processo di correlazione delle osservazioni al letto del malato e quelle dei tessuti e organi, e dà inizio, fondendo lo studio istologico e quello patologico (istopatologia) a un processo di ibridazione disciplinare che dal 1840 accompagnerà in Germania un intenso dinamismo intellettuale e uno sforzo educativo scientifico-naturalistico al centro dei quali sta la medicina.

La nascita dell'istopatologia potenzia la diagnosi e il trattamento, in quanto a fronte della constatata presenza di tessuti neoplastici con certe caratteristiche istologiche si procede all'asportazione chirurgica, riuscendo finalmente con discreta frequenza a prolungare la sopravvivenza.

Patologia cellulare, metodo sperimentale e causalità microbica

A metà Ottocento, i problemi "generali" della patologia continuano a essere la formazione del pus, il meccanismo della trombosi, la natura dell'infiammazione e le origini del cancro. Rudolp Virchow tenta la prima sintesi esplicativa di questi problemi alla luce della dottrina cellulare. Attraverso i suoi studi sulla trombosi, l'infiammazione e il cancro, Virchow dimostra la natura cellulare, a livello morfologico e funzionale delle alterazioni patologiche, e si schiera contro il tentativo di Karl Rokitansky di riabilitare la patologia umorale riconducendo le lesioni locali delle strutture solide o le neoformazioni a manifestazioni secondarie di affezioni generalizzate del plasma. Virchow abbandona anche la teoria blastemica per cui le cellule deriverebbero da una materia amorfa originaria (blastema), localizzando a livello cellulare la sede di tutte le malattie, in quanto la cellula è anche la sede di tutte le manifestazioni vitali. La patologia è, per Virchow, nient'altro che fisiologia deviata da ostacoli di varia natura dal suo normale corso. La malattia non è comunque causata da ostacoli esterni, nel senso che l'*ens morbi*, l'essenza della malattia, non può che risiedere nella disposizione interna della cellula stessa a reagire specificamente al danno. La patologia virchowiana non differenzia inizialmente l'infiammazione e i tumori, e si può dire che il cambiamento concettuale lascia in gran parte intatti i contenuti scientifici e clinici della tradizione patologica.

La patologia cellulare rappresenta l'impulso decisivo per lo sviluppo della patologia come specialità separata. L'Istituto di patologia creato da Virchow, a Berlino, attira studenti che diffonderanno il nuovo verbo rivoluzionario, e l'impatto sul modo di pensare in medicina non è inferiore a quello esercitato da Laennec e Broussais. Theodor Billroth introduce la teoria cellulare nella clinica e nella chirurgia, fondando la diagnosi e il trattamento della malattia neoplastica sulla teoria virchowiana circa le origini delle cellule tumorali. Dagli anni Sessanta dell'Ottocento neoplasia infiammatoria e maligna possono essere differenziate. L'impostazione rigidamente localistica di Virchow circa il ruolo della cellula nel cambiamento patologico viene comunque sfidata da Julius Conheim, che influenzato dalla fisiologia tedesca dimostra che il fenomeno dell'infiammazione è il risultato di un'azione a distanza dalla sede del danno anatomico. Conheim dimostra la trasmigrazione dei leucociti attraverso le pareti dei vasi danneggiati, formando pus e stabilendo la nozione che il pus e i leucociti circolanti sono la stessa cosa.

Virchow dà inizio alla fondazione della patologia come disciplina separata rienfatizzando gli aspetti essenziali di una vecchia tecnologia, la microscopia, e insistendo che il vecchio ruolo del prosettore di anatomia patologica sia elevato a capo di istituto. Oltre a confermare i fondamenti cellulari della patologia, il microscopio rende l'indagine patologica ancora più centrale nella routine del medico. Consente sul piano teorico di chiarire le origini differenziali delle cellule anormali, e sul piano pratico i patologi chirurghi vedono aumentata la capacità di distinguere tra processi patologici che all'apparenza sembrano simili, ma le cui prognosi sono diverse.

Dopo Virchow la tradizione patologica diventa più complessa, non solo perché i patologi cominciano ad accettare i metodi della batteriologia, ma anche perché guardano oltre la morfologia per costruire le basi scientifiche della patologia non semplicemente sull'anatomia patologica ma anche sulla fisiologia patologica e la chimica patologica. Nel frattempo, gli sviluppi della ricerca citologica scoprono il meccanismo della riproduzione cellulare per divisione nucleare, a cui segue la descrizione dei processi di fecondazione e meiosi e quindi della struttura biochimico-molecolare del protoplasma, mentre le concezioni citologico-biochimiche preludono all'emergere dei concetti della genetica e della biologia cellulare.

Nel frattempo, prima in Germania e Francia, poi in Inghilterra e negli altri Paesi occidentali, l'applicazione delle tecniche sperimentali allo studio delle funzioni organiche produce l'affermarsi della fisiologia come disciplina autonoma e separata dall'anatomia. La fisiologia viene dunque praticata in istituti adeguatamente equipaggiati per la ricerca e l'insegnamento, e diffonde le proprie metodologie di ricerca attraverso scambi di ricercatori, la creazione di cattedre, riviste specializzate, società scientifiche e l'organizzazione di convegni internazionali. La fisiologia tedesca è ispirata da una filosofia riduzionistica, per cui i fisiologi di area tedesca ritengono possibile ricondurre tutti i fenomeni naturali a leggi omogenee e a processi fisici e chimici. In Germania l'introduzione delle tecniche sperimentali è accompagnata dal tempestivo riconoscimento che il nuovo approccio avrebbe richiesto la costruzione di adeguate sovrastrutture, edifici e laboratori dotati dell'opportuna strumentazione. In Francia la nascita della fisiologia è stimolata dallo sviluppo della medicina ospedaliera a Parigi, che mette a disposizione di medici e insegnanti un gran numero di casi clinici, inducendoli a ricercare la spiegazione dei processi patologici, e dalla disponibilità di animali per esperimenti, in quanto l'esercito francese dà i cavalli vecchi e malati ai veterinari. La fisiologia francese, infatti, si caratterizza per l'applicazione sistematica delle tecniche di vivisezione e per l'interesse rivolto alle funzioni

del sistema nervoso. In Inghilterra la fisiologia decolla più lentamente, sia per il peso della tradizione anatomica sia perché a livello dell'opinione pubblica vi è una forte avversione nei riguardi della vivisezione. La fisiologia inglese, specialmente in rapporto all'insegnamento, è organizzata in tre aree che rappresenteranno anche la suddivisione disciplinare della fisiologia a fine secolo: l'istologia che si riflette nelle particolari scelte architettoniche per soddisfare la necessità di luce per l'osservazione microscopica; la chimica fisiologica che estende l'approccio di Bernard e Ludwig e consiste nell'analisi chimica dei fluidi organici e dei costituenti dell'organismo; la fisiologia pratica, cioè la manipolazione sperimentale di organi e tessuti, l'indagine sulla loro innervazione e vascolarizzazione e lo studio dell'integrazione, coordinazione e regolazione all'interno dell'organismo inteso come un tutto.

Durante l'Ottocento la patologia acquisisce dunque una dimensione dinamica. Infatti, il metodo anatomo-clinico trova il suo naturale completamento nell'affermarsi del metodosperimentale, che alla descrizione affianca la riproduzione della malattia in condizioni controllate, vale a dire in modelli animali, per mettere attivamente alla prova i rapporti causali. È Claude Bernard, raccogliendo il testimone metodologico di François Magendie che divide il suo tempo tra l'ospedale e il laboratorio, a teorizzare e dimostrare che solo il laboratorio, ovvero il metodo sperimentale, consente di spiegare la malattia riconducendola alla sua causa prossima. Questo è possibile, per Bernard, in quanto esisterebbe un determinismo chimico-fisico assoluto dei fenomeni vitali, normali e patologici, e per il fatto che i modelli animali possono essere considerati analoghi alla fisiologia dell'uomo.

La patologia sperimentale si diffonde in tutto il sistema socio-culturale occidentale, con diverse caratteristiche locali. In Germania, dove rispetto alla Francia prevale l'aspetto fiscalista sulla sperimentazione animale, vengono anche chiariti i meccanismi delle grandi funzioni fisiologiche. Contemporaneamente, si comincia a trasferire il metodo sperimentale in clinica, ovvero a introdurre la quantificazione e correlazione di parametri come la febbre alla malattia, ma soprattutto a considerare le malattie stesse come "esperimenti di natura", per cui l'osservazione delle manifestazioni cliniche delle malattie deve essere condotta anche per comprendere le funzioni primarie degli organi. Gli studi di Thomas Addison sulle ghiandole surrenali e quelli di Pierre Marie sull'acromegalia fondano una tradizione metodologica, particolarmente forte all'interno della tradizione endocrinologia, che integra metodologicamente clinica e patologia sperimentale.

La nozione dinamica della malattia e il metodo sperimentale cominciano a insidiare ulteriormente la tradizione localistica o solidistica della patologia, mettendo in luce le diverse reazioni dell'organismo ai diversi fattori patogeni, e le funzioni regolatrici del sangue e del sistema nervoso. La nozione di stabilità dell'ambiente interno (*milieu intérieur*), introdotta da Claude Bernard come riferimento ideale per connotare la malattia in quanto deviazione da tale condizione, che sarà poi sviluppata da Walter Cannon, tra il 1926 e il 1932, nel concetto di*omeostasi*, diventa progressivamente il principio cardine della integrazione tra patologia e fisiologia (fisiopatologia). La malattia viene definita come una perturbazione dell'equilibrio funzionale, ovvero come la perdita della capacità di integrare funzionalmente e in modo adattativo le risposte ai cambiamenti dell'ambiente esterno.

Assumendo una netta distinzione logica tra*causa morbi*e*dens morbi*, e localizzando la malattia a livello della fisiologia cellulare, Virchow si è disinteressato dell'eziologia per

concentrarsi sulla patogenesi in quanto riflesso dell'aspetto intrinseco dei processi patologici. Ma i successi della batteriologia e le definizioni cliniche e anatomiche delle entità nosologiche sono accompagnate da definizioni eziologiche. Fino agli inizi dell'Ottocento, la medicina ha ragionato all'interno di una concezione aristotelica della causalità, con una proliferazione di imputazioni causali poco definite. L'avvento del metodo sperimentale consente di definire in modo operativo soprattutto le cause scatenanti, e l'ipotesi che le malattie infettive siano causate da microrganismi parassiti induce Jacob Henle, già nel 1840, a considerare l'eziologia di questo tipo di malattie come riferibile a un concetto scientificamente moderno di causalità. La dimostrazione dell'eziologia microbica di diverse malattie infettive e la possibilità di correlare in alcuni casi sia descrittivamente sia sperimentalmente la specificità clinica della malattia con i cicli di vita dei parassiti trasforma il concetto microbico della malattia in un paradigma della patologia sperimentale. Il patologo tedesco Edwin Klebs afferma, contro il credo virchowiano, che l'essenza della malattia risiede nelle proprietà dei microbi patogeni, e i lavori sperimentali di Louis Pasteur e Robert Koch metteranno a punto i protocolli per dimostrare il ruolo dei parassiti nell'eziologia e patogenesi delle malattie.

La causa esterna, il bacillo, diventa la definizione della malattia. L'agente patogeno microbico ha rappresentato nella concettualizzazione originaria della batteriologia medica la materializzazione della malattia, ovvero è stato inteso come l'espressione ontologica dell'eziologia, mentre fino a quel momento l'ontologizzazione della malattia era stata coltivata all'interno della concettualizzazione clinica e anatomica della malattia. In realtà, la definizione eziologica non si sposa con una concezione ontologica della malattia, e la stessa concezione parassitaria della malattia vede nel fenomeno morboso un evento dinamico prodotto da un'interazione fisiologica costantemente sottoposta a pressioni evolutive tra due specie viventi. Il successo della batteriologia ha stimolato analoghe ricerche sperimentali su possibili cause patogene esterne, che nel caso dello scorbuto e del beriberi hanno orientato la medicina in direzione sbagliata. Ma grazie al metodo sperimentale viene dimostrato il ruolo patogeno specifico di particolari carenze ricondotte nel 1912 da Casimir Funk a forme di avitaminosi.

Agli inizi del Novecento la patologia e in modo particolare la fisiopatologia diventano la base su cui costruire la nuova educazione medica promossa dalla riforma di Abraham Flexner; e proprio all'interno di questa tradizione avvengono i principali aggiornamenti delle strategie didattiche sviluppate per aggiornare scientificamente i*curricula*medici. Nel corso del Novecento declina l'importanza dell'autopsia, mentre aumenta l'interesse per l'applicazione delle tecniche di laboratorio in campo diagnostico, piuttosto che conoscitivo. I laboratori di patologia diventano dei luoghi di analisi chimica, rimane valida la nozione di correlazione clinico-patologica, ma si avanza una nuova concettualizzazione della malattia.

Dalla diatesi alla malattia molecolare

La microbiologia medica mette praticamente al bando un'antica nozione che la patologia aveva ereditato da Galeno, quella di*diatesi*, intesa come causalità potenziale o latenza interna del corpo ed espressione di una costituzione individuale. Tuttavia, da un lato la scoperta che i microbi non sono condizioni sufficienti (solo necessarie) per il manifestarsi delle stesse malattie infettive, ovvero la costatata variabilità clinica delle infezioni specifiche e l'esistenza di portatori sani, e la scoperta della reattività immunitaria anomala (allergie) dimostrano che il terreno biologico dell'ospite non subisce passivamente nemmeno le infezioni. Nella prospettiva di una rivalutazione dell'approccio

ippocratico-costituzionalista, la vera causa della malattia non sarebbero il germe o i fattori chimici o fisici, ma il "terreno" su cui tali fattori agiscono, cioè le disposizioni del corpo. La patologia costituzionale implica le teorie sull'ereditarietà e dell'evoluzione biologica. Durante l'Ottocento, domina la concezione lamarckiana dell'ereditarietà dei caratteri acquisiti e l'idea che le malattie siano dovute all'influenza dell'ambiente, che produrrebbe stati degenerati, che quindi si trasmetterebbero ereditariamente (sifilide, tubercolosi, epilessia erano tipiche forme patologiche prodotte da stati degenerativi che diventavano ereditarie o congenite). La critica finale di August Weissman dell'ereditarietà dei caratteri acquisiti e la dimostrazione che alcune malattie ricorrono come caratteri mendeliani, impongono una riformulazione delle dottrine costituzionaliste.

Gli studi sui tipi costituzionali introducono una novità nel campo della patologia; mentre infatti patologia morfologica e patologia fisiologica studiano gli aspetti in comune alle malattie nei diversi individui, il costituzionalismo mette l'accento sulla variabilità individuale, utilizzando metodi statistici per determinare quantitativamente i diversi parametri individuali. Molti ricercatori nella prima metà del XX secolo analizzano sistematicamente le diverse grandezze che nei malati deviano dai valori normali.

Durante tutto il XIX secolo si diffonde l'analisi dei fluidi corporei, che produce l'emergere di una tradizione di patologia chimica. Questa è particolarmente rappresentata dal neoumoralismo della medicina francese, che si alimenta anche degli studi e delle teorie di Claude Bernard "sulle proprietà fisiologiche e le alterazioni patologiche dei liquidi dell'organismo". Test chimici e sierologici consentono anche di concettualizzare e definire malattie nuove: classe di malattie costituite da una deviazione di una particolarità chimica dell'organismo. Emerge il concetto di "malattia chimica", proposto da John Elliotson nel 1831 per caratterizzare lo scorbuto, e l'idea che tutte le malattie possano essere ridotte a "lesioni biochimiche". Le esperienze tossicologiche di Claude Bernard sul curaro e l'ossido di carbonio identificano la sede della lezione nella reazione tra molecole e recettori specifici, mentre le intossicazioni dimostrano che anche le malattie infettive possono essere ricondotte a malattie chimiche, in quanto i germi possono agire attraverso tossine.

Archibald Garrod scopre, nel 1902, la ricorrenza mendeliana degli "errori innati del metabolismo", scoperta che prelude alla molecolarizzazione della patologia. La patologia molecolare emerge come risultato del progresso delle conoscenze sugli enzimi e sui cicli metabolici. Nel contesto della teoria colloidale della vita, che domina il pensiero biochimico fino alla dimostrazione che la chimica della vita dipende dall'interazione tra strutture macromolecolari e non tra aggregati colloidali, l'idea è che la lesione sia localizzabile a livello delle strutture colloidali del protoplasma. Con l'avanzare della comprensione delle dinamiche biochimiche viene avanzato, da Rudolph Peters negli anni Trenta del Novecento, il concetto di "lesioni biochimiche" per designare deviazioni nelle reazioni chimiche non associate ad alterazioni istologiche. Dal punto di vista della biochimica dinamica non ha molto senso parlare di lesione, mentre nell'ambito della biochimica strutturale, dopo la dimostrazione che le proteine sono delle macromolecole e la caratterizzazione delle loro principali proprietà chimico-fisiche, Linus Pauling definisce nel 1949 "malattia molecolare" l'anemia falciforme, in quanto dovuta a una modificazione strutturale delle molecole di emoglobina. La lesione torna quindi a essere riferita a una struttura solida, quella dell'emoglobina, che per esempio il biochimico strutturista Max Perutz equipara a un polmone molecolare che, come un qualsiasi organo, può subire un danno. In realtà, la nozione di malattia molecolare non si applica tanto alla molecola, ma a livello dell'integrazione biologica funzionale che risulta compromessa dall'anomalia.

Insomma, mentre la patologia cellulare è una patologia delle cellule, la patologia molecolare non è una patologia delle molecole.

Gli sviluppi della biologia molecolare, in particolare la scoperta del meccanismo di sintesi proteica, hanno spostato l'attenzione dalle proteine al DNA, quale livello fondamentale che definisce la malattia sul piano molecolare. Ma il progredire delle conoscenze sull'organizzazione dinamica del genoma, ovvero sui complessi rapporti tra le molecole informazionali (proteine e acidi nucleici) e sulle complesse modalità di controllo del metabolismo cellulare e delle interazioni comunicative tra le cellule prefigura nuove frontiere nella comprensione dei meccanismi di integrazione funzionale a livello biochimico-molecolare, ovvero nuovi orizzonti per la concettualizzazione dei processi patologici.

Dalla chimica biologica alla biochimica, alla biologia molecolare

di Gilberto Corbellini e Fabio De Sio

Nel corso dell'Ottocento si completa la trasformazione in senso sperimentale delle scienze biomediche e, nello stesso tempo, l'applicazione delle strategie d'indagine adottate in chimica e fisica si rivela insufficiente e l'organizzazione stessa della materia vivente rende necessario l'impiego di nuovi concetti, metodi e strumenti di indagine. La chimica fisiologica e la biochimica si affermano sempre più, nel corso del secolo, come discipline in grado di spiegare le basi strutturali e i meccanismi funzionali delle manifestazioni normali e patologiche della vita. La biochimica, come disciplina autonoma, si sviluppa tra la fine del XIX e l'inizio del XX secolo, distaccandosi dall'ambito della fisiologia, a sua volta in forte sviluppo in quel periodo. La biochimica si interessa dell'isolamento e caratterizzazione delle specie chimiche che compongono la cellula e dello studio delle loro relazioni e trasformazioni nel metabolismo. I decenni dal 1920 al 1950 vedono un rapido sviluppo della disciplina in termini teorici e sperimentali, coronato da una messe di notevoli risultati, come la definizione della natura chimica delle proteine e degli acidi nucleici, la descrizione dei cicli metabolici e delle strutture fisiche della cellula. Dagli anni Quaranta ai Sessanta, gli studi di biochimica tendono a convergere con una parte della moderna genetica e della citologia, costituendo una delle radici della biologia molecolare.

L'analisi chimica del vivente

Agli inizi dell'Ottocento, sulla scorta degli studi di Antoine Laurent de Lavoisier che aveva mostrato la possibilità di sottoporre ad analisi quantitativa il processo della respirazione e di spiegare su queste basi il fenomeno del calore animale, si diffonde l'idea che all'interno degli organismi viventi avvengano dei processi chimici analoghi alle reazioni ottenute in laboratorio, e che questi processi siano riconducibili alla trasformazione cui vanno incontro le sostanze quando vengono sottoposte al calore. Comincia l'analisi della composizione elementare delle sostanze coinvolte in processi fisiologici, come la respirazione e la digestione, allo scopo di trovare le equazioni chimiche proprie della materia vivente.

La sintesi dell'urea a partire da composti inorganici, ottenuta nel 1828 da Friedrich Wöhler, alimenta l'aspettativa di risolvere in termini di chimica organica i problemi della fisiologia degli organismi. Tuttavia emerge che la chimica organica, a metà del secolo praticamente unificata con la chimica inorganica, non è in grado di descrivere e spiegare le trasformazioni degli alimenti nei costituenti dei tessuti animali, cioè il metabolismo. Nel 1838 Gerardus Johannes Mulder identifica un gruppo chimico comune a tutto il mondo organico che chiama "proteina": la scoperta spiana la strada all'idea di una specificità della ricerca sulle basi chimiche dei processi biologici.

Tra gli studiosi della chimica animale prevalgono però le teorie di Justus von Liebig. Nel 1842, in un libro intitolato*Chimica animale*, che riorganizza i dati sulla costituzione chimica degli organismi viventi raccolti nei precedenti 50 anni, gli animali sono considerati "stufe ambulanti", la cui economia fisiologica dipende solo da ciò che vi entra e dal calore che se ne ottiene. Per Liebig le reazioni chimiche nel vivente sono prodotte da un'energia vitale specifica, che tuttavia può essere spiegata dall'indagine chimica. Ed egli si oppone comunque alla spiegazione dei processi di fermentazione e decomposizione in termini di

crescita e attività metabolica di specifici microrganismi.

Le origini della biochimica

Il termine biochimica viene introdotto nel 1877 da Ernst Felix Hoppe-Seyler, per definire l'approccio alle funzioni degli organismi viventi basato sull'applicazione della chimica. Negli anni Settanta e Ottanta il laboratorio di chimica fisiologica di Strasburgo, diretto da Hoppe-Seyler, è riconosciuto come il più importante al mondo: nel laboratorio si ottiene la cristallizzazione dell'emoglobina, si studiano i meccanismi della fermentazione e la produzione degli zuccheri nell'organismo.

Negli anni Trenta dell'Ottocento vengono scoperti gli enzimi responsabili della decomposizione – in particolare la pepsina – ed emerge così il coinvolgimento dei fermenti in diverse reazioni vitali, senza che comunque venga loro attribuito un ruolo importante al di là di qualche funzione nel coordinamento del metabolismo e specialmente dei processi digestivi. Tra il 1853 e il 1860 Louis Pasteur dimostra che i diversi fenomeni di fermentazione dipendono dalla presenza e dall'attività di organismi specifici, generalizzando questa scoperta al problema della putrefazione e ponendola all'origine delle malattie infettive.

Un momento di svolta è l'esperienza dei fratelli Hans ed Eduard Büchner, chimici tedeschi, che nel 1897 riproducono*in vitro*, cioè al di fuori dell'ambiente cellulare, la fermentazione degli zuccheri, indicata anni prima da Louis Pasteur come il segno della presenza di vita. L'importanza di questa esperienza risiede principalmente nell'aver dimostrato, contro quanto sostenuto dai microbiologi contemporanei, che fenomeni vitali possono aver luogo anche in assenza di cellule, e che quindi possono essere descritti e spiegati senza dover ricorrere a concetti ambigui come la “forza vitale” degli organismi, e superando l'interpretazione tautologica che riconduceva tutte le funzioni vitali all'integrità e indivisibilità della cellula o alle proprietà metaboliche del protoplasma. L'esperienza di Büchner contribuisce inoltre a provare, ancorché indirettamente, l'esistenza e la funzione degli enzimi.

La centralità degli enzimi

Nel 1898, l'inglese Arthur Croft Hill dimostra che l'enzima maltasi è in grado di catalizzare reazioni sia di degradazione sia di sintesi, e osserva come la caratteristica specifica dell'attività enzimatica sia il potere catalitico, cioè la capacità di facilitare reazioni chimiche che richiederebbero diversamente un consumo di energia elevatissimo.

In base a questi risultati, il tedesco Franz Hofmeister enuncia, nel 1901, una*teoria enzimatica del metabolismo*, secondo cui ogni reazione del metabolismo è dovuta all'azione specifica di un particolare enzima. Questa teoria ha un ruolo fondamentale nello sviluppo della disciplina, poiché introduce la nozione di specificità funzionale degli enzimi e indica per la prima volta in maniera chiara il legame fra la struttura di questi costituenti cellulari e la loro funzione. In quello stesso periodo, i chimici tedeschi Paul Ehrlich ed Hermann Emil Fischer contribuiscono, secondo diverse prospettive, a precisare il concetto di specificità di azione dell'enzima e la sua importanza per spiegare il metabolismo della cellula e dell'organismo. Fischer elabora, a partire da osservazioni precedenti sulla struttura asimmetrica delle molecole di zucchero, la teoria dell'analogia strutturale fra enzima e substrato, secondo cui alla specifica conformazione della sostanza nutritiva

corrisponde una “forma” altrettanto tipica dell’enzima che l’attacca. Il chimico tedesco esprime questa complementarità con il celebre modello chiave-serratura, precisando in tal modo la teoria di Hofmeister e i risultati ottenuti da Büchner: è nella forma dell’enzima che si deve cercare la spiegazione della sua peculiarità (*specificità stereochimica*). Nel 1902 Fischer e Hofmeister elaborano indipendentemente un’ipotesi sulla struttura delle proteine, secondo la quale esse sarebbero dei polimeri costituiti di aminoacidi, uniti da un legame detto*peptidico*fra i gruppi acidi e quelli amminici (CH2-NH-CO-). Sempre sulla scorta del modello chiave-serratura, inoltre, il francese Victor Henry elabora nel 1903 la teoria del complesso reversibile enzima-substrato, secondo cui i fenomeni di degradazione propri del metabolismo trovano spiegazione nella creazione di legami reversibili fra il metabolita (la sostanza da degradare, il “nutrimento” della cellula) e l’enzima che lo attacca. Questa osservazione getta le basi per un campo di studio nuovo, la “cinetica enzimatica” (misurazione temporale dell’evoluzione delle reazioni metaboliche, cioè della sintesi e degradazione e delle loro relazioni).

I primi decenni del Novecento sono caratterizzati da una grande quantità di acquisizioni sperimentali. Dal 1912 gli inglesi William Henry e William Law- rence Bragg, padre e figlio, intraprendono l’ambizioso progetto di applicare i raggi X all’analisi delle molecole (una tecnica chiamata diffrattometria ai raggi X). Gli studi cristallografici costituiranno un potente strumento per l’analisi fine delle molecole biologiche, contribuendo a confermare una interpretazione rivoluzionaria elaborata nel 1922 dal chimico tedesco Hermann Staudinger: l’idea che i costituenti cellulari siano “macromolecole”, cioè aggregati di aminoacidi polimerizzati dotati di una conformazione stabile, di dimensioni assai maggiori rispetto alle molecole note alla chimica. Questa idea suscita reazioni contrastanti nella comunità dei biochimici, ma soprattutto incontra l’opposizione dei chimici puri. Oltre al sospetto con cui si guarda all’introduzione di un modello di struttura che sarebbe esclusiva caratteristica delle molecole biologiche – non avendo analoghi nel mondo inorganico – la maggiore obiezione che si muove è che, se le molecole biologiche fossero davvero così grandi, sarebbe difficile spiegare le strutture ordinate che esse mostrano all’analisi con i raggi X. Ancora negli anni Venti, infatti, la spiegazione dominante circa le trasformazioni dell’ambiente cellulare legate al metabolismo è, coerentemente con il contemporaneo sviluppo della chimica organica, la*teoria dei colloidi*, in base alla quale le strutture cellulari sono costituite di vasti aggregati instabili di piccole molecole, tenute assieme da forze di attrazione, che reagiscono alla presenza del substrato (la sostanza, ad esempio uno zucchero, che può essere degradata da una cellula) secondo le leggi della fisica (reazioni di superficie, che possono essere interpretate in funzione delle forze fisiche di aggregazione che tengono insieme le molecole) più che in base alla specificità della loro struttura chimica (della loro “forma”, si potrebbe dire).

Gli acidi nucleici

I primi decenni del Novecento segnano un rapido progresso nella descrizione dei costituenti cellulari. Le proteine sono il centro dell’attenzione dei chimici biologici, per la grande quantità di funzioni che svolgono e per la variabilità che dimostrano. Ma questo periodo vede anche un sostanziale progresso nello studio dell’altra classe di costituenti cellulari: gli acidi nucleici. La prima osservazione di questa specie chimica risale al 1869, quando Friederich Miescher isola la “nucleina”, una sostanza concentrata nei nuclei di cellule di pus e ricca di fosforo. È quella che oggi si chiama*acido nucleico*e se ne riconoscono due grandi specie, l’acido desossiribonucleico – DNA – e l’acido ribonucleico –

RNA.

Nel successivo trentennio viene determinata la composizione della nucleina, isolando le diverse basi che ne caratterizzano la struttura, ma anche dimostrando la sua presenza costante in tutte le cellule, sia animali sia vegetali. Fra il 1908 e il 1912, Phoebus Aaron Levéne e i suoi collaboratori ottengono la frammentazione della nucleina nelle sue unità elementari, che risultano composte da un acido fosforico, una base azotata e uno zucchero complesso. Nel 1913, Levéne propone un'ipotesi di struttura per l'acido nucleico, il cosiddetto*tetranucleotide*. Secondo questa ipotesi, la molecola di DNA sarebbe un polimero monotono, caratterizzato dalla ripetizione di una unità costituita dai quattro nucleotidi, secondo la formula (ATGC)n. L'accumulo di nuove informazioni, tuttavia, non porta immediatamente a una chiarificazione delle relazioni fra le diverse specie molecolari che costituiscono la cellula, né dei processi metabolici. La difficoltà principale è rappresentata sempre dalla mancanza di una prova certa circa la natura macromolecolare delle proteine e degli acidi nucleici, nonché dalla difficoltà di isolare queste specie molecolari.

Nuovi strumenti, nuove acquisizioni

Dalla metà degli anni Venti si verificano sviluppi che consentiranno una rapida risoluzione della disputa sulle macromolecole. Particolarmente impressionanti sono alcuni progressi tecnologici che consentono un'analisi più fine dei costituenti cellulari. La già citata diffrattometria ai raggi X fornisce dalla fine degli anni Trenta risultati incoraggianti su molecole organiche relativamente semplici, come la cheratina, dimostrandone la conformazione a polimero. La scuola di cristallografia dei Bragg, prima con William Astbury, poi con Max Ferdinand Perutz e John Cowdrey Kendrew, rappresenta in questo settore un punto di riferimento contribuendo in misura determinante alla soluzione di importanti questioni di biochimica e alla nascita della biologia molecolare negli anni Cinquanta. Contributi rilevanti vengono anche dall'introduzione di tecniche di analisi innovative, come il microscopio elettronico, l'elettroforesi (Arne Tiselius, 1938) – procedimento che consente di separare le diverse specie di molecole, ma anche le basi azotate e gli aminoacidi, grazie all'utilizzo di un campo elettromagnetico – e la cromatografia su carta, un metodo chimico che consente risultati analoghi. La disputa sulle macromolecole viene però risolta dall'ultracentrifuga, uno strumento resosi disponibile nei primi anni Quaranta ma inventato alla metà degli anni Venti dal fisico svedese Theodor Svedberg. Grazie all'impressionante forza che sviluppa (fino a 100 mila volte superiore alla forza di gravità) l'ultracentrifuga rende possibile la separazione delle diverse specie molecolari in base alla loro densità, contribuendo sia a verificare l'ipotesi delle macromolecole (il peso molecolare delle proteine e degli acidi nucleici determinato con l'ultracentrifuga prova oltre ogni dubbio le loro grandi dimensioni), sia a distinguere le diverse specie di molecole in base al loro peso.

Nel corso degli anni Venti il chimico tedesco Otto Warburg introduce nella sperimentazione fisiologica, sulla scorta di alcune osservazioni di Jacques Loeb, la misurazione delle variazioni di alcuni parametri fisici (consumo di ossigeno, viscosità delle membrane) nel corso del metabolismo cellulare, grazie al celebre manometro da lui inventato. Questa soluzione consente di mettere in relazione, dal punto di vista sperimentale, l'intero complesso dei processi di degradazione e di sintesi che costituiscono il metabolismo cellulare, suggerendo una via per indagare le loro relazioni. Tuttavia è nell'analisi strutturale che si ottengono i risultati di maggior rilievo. A metà degli anni

Trenta John Howard Northrop e James Sumner riescono finalmente nell'intento di cristallizzare due enzimi, rispettivamente la pepsina e l'ureasi, determinandone finalmente la natura proteica.

Nel 1936, Linus Pauling e Robert Corey propongono una interpretazione quantistica della struttura delle proteine, basata sulla considerazione della struttura dei singoli atomi che le compongono, e introducono su questa base una importante distinzione fra la struttura primaria delle molecole, caratterizzata da legami covalenti, forti, e una struttura secondaria, contraddistinta invece da legami deboli (legami idrogeno), che sarebbero responsabili della strutturazione ulteriore (secondaria e terziaria) delle proteine, e quindi della loro specificità d'azione. La ricerca di Pauling sulle proteine (in particolare sull'emoglobina) prosegue fino ai primi anni Cinquanta, portando alla definizione del modello di struttura primaria di tutte le proteine (la cosiddetta a-elica).

Nel decennio compreso tra il 1936 e il 1945 una serie di esperienze contribuiscono a ristrutturare completamente il quadro interpretativo della biochimica, mettendo in relazione l'aspetto dinamico (cinetica del metabolismo), quello statico (caratterizzazione della struttura delle molecole) e l'aspetto energetico (scambi di materia ed energia). La sintesi e il rinnovamento del patrimonio sperimentale accumulato sino ad allora si deve a un allievo di Warburg, Hans Krebs, e alla sua teoria dei cicli metabolici. La natura ciclica di alcuni processi metabolici era stata osservata in precedenza (ad esempio, Otto Meyerhof, Otto Warburg e Gustav Embden avevano compiuto fra gli anni Venti e l'inizio dei Trenta importanti osservazioni sul percorso metabolico che nel muscolo porta alla produzione di acido lattico dal glucosio e alla successiva riconversione dell'acido nello zucchero), ma a Krebs va il merito di aver fornito una descrizione e una spiegazione esaustive del fenomeno, mettendo in relazione due fenomeni centrali per l'analisi biochimica, la degradazione degli zuccheri (glicolisi) e il consumo di ossigeno (respirazione cellulare). Nel 1932, Krebs descrive il processo ciclico di sintesi dell'aminoacido ornitina. Il ciclo dell'acido citrico (noto come*ciclo di Krebs*) è divenuto un'icona della biochimica "classica", soprattutto perché costituisce un modello esplicativo coerente di una serie di processi (prima considerati separatamente) che connettono dal punto di vista funzionale la degradazione delle sostanze nutritive e la produzione di energia.

Sulla scorta di questi risultati, nei primi anni Quaranta Fritz Lipmann ed Hermann Kalckar propongono una interpretazione delle ossidazioni biologiche come accumulazione di energia sotto forma di molecole di ATP (adenosintrifosfato) caratterizzate da un legame fosforico molto forte. Secondo questa interpretazione, i processi ossidativi contribuiscono alla formazione di ATP a partire da una molecola di adenosindifosfato (ADP). L'ATP funge da riserva di energia, da impiegare nelle reazioni di sintesi anaerobica, per essere poi di nuovo sintetizzato con processi aerobici (che implicano trasporto di ossigeno). Nel 1950 Albert Leningher dimostra che la sintesi di ATP ha luogo esclusivamente nei mitocondri.

Nel 1941 gli americani George Beadle ed Edward Tatum operano un ampliamento dell'interpretazione dei fenomeni biochimici, con la celebre ipotesi "un gene - un enzima", basata sui loro esperimenti di matrice genetica sul lievito*Neurospora crassa*. I due studiosi, sfruttando le speciali caratteristiche di questo organismo (è dotato di un solo cromosoma; si riproduce per mitosi, ma presenta fenomeni di ricombinazione, per cui è passibile di un'analisi genetica standard, che comprende i diversi fenomeni di mutazione, dominanza, segregazione, esattamente come gli organismi più complessi), elaborano la teoria secondo cui l'attività di ciascun enzima (cioè ogni reazione metabolica specifica) è controllata

direttamente da un singolo gene. Questa teoria pone per la prima volta in maniera chiara la questione del controllo genetico dei processi metabolici, inaugurando in un certo senso una nuova fase della biochimica, che sarà coronata dall'avvento della biologia molecolare a partire dalla seconda metà degli anni Cinquanta.

Al principio del decennio Cinquanta, il completamento, pressoché contemporaneo, delle ricerche di Frederick Sanger sulla struttura delle proteine e di Erwin Chargaff su quella degli acidi nucleici porta a conclusioni inattese e fertili. Chargaff falsifica il modello del tetranucleotide di Levéne, dimostrando come anche gli acidi nucleici siano caratterizzati da una notevole varietà di struttura, in relazione alla sequenza di basi che li compone, mentre il certosino lavoro di Sanger porta alla conclusione che la struttura primaria delle proteine è determinata dalla sequenza degli amminoacidi. Il rapporto fra la sequenza primaria e la funzione delle proteine rende possibile distinguere diverse "famiglie" o "specie" di queste molecole, all'interno delle quali si presentano minime variazioni di conformazione.

I risultati di Chargaff e Sanger hanno aperto la strada ai rapidi e significativi sviluppi della prima metà degli anni Cinquanta, che hanno portato prima alla delucidazione della struttura alfa-elica delle proteine (Pauling, 1950, confermata dagli studi strutturali di Perutz e Kendrew su emoglobina e mioglobina, pubblicati nel 1960), poi alla struttura della doppia elica di Watson e Crick e successivamente al concetto di colinearità fra sequenza di basi nel DNA e sequenza di aminoacidi nelle proteine e alla decifrazione del codice genetico.

Le origini della biologia molecolare

La biologia molecolare nasce intorno alla metà del Novecento dalla confluenza progressiva di diverse branche della biologia all'epoca in rapido sviluppo, in particolare la biochimica e la genetica. La biologia molecolare fiorisce, per così dire, nella terra di nessuno al confine tra le due discipline, mutuando concetti e tecniche da entrambe, oltre che da diverse altre discipline biologiche come l'immunologia, la chimica-fisica, la microbiologia.

Il nucleo della nuova disciplina è però organizzato proprio intorno agli interrogativi che la tradizione genetica e quella biochimica avevano generalmente tralasciato: da un lato il problema della natura chimica del gene (di cosa fosse fatto), dall'altro la questione del significato biologico dei processi metabolici.

Tali problemi emergono già progressivamente nei primi decenni del secolo, ma la conoscenza delle strutture cellulari è ancora approssimativa e la tecnologia disponibile non consente un'analisi fine dei fenomeni del metabolismo. Un contributo decisivo in questa direzione verrà dallo sviluppo di procedimenti che consentono di individuare con precisione i costituenti cellulari e dall'introduzione nella ricerca biologica di tecniche e strumenti derivati dalla chimica e dalla fisica.

Il problema della natura chimica del gene

Alla fine degli anni Venti il genetista Hermann Müller propone di orientare la ricerca in questo settore verso la determinazione chimica della sostanza portatrice dell'eredità. Il compito si presenta tutt'altro che semplice, alla luce delle teorie all'epoca prevalenti sulla

natura chimica dei costituenti cellulari. In principio l'attenzione si concentra sulle proteine, poiché esse sono di dimensioni maggiori, sono presenti in una grande varietà di specie e, cosa più importante, sono attive. Il DNA, al contrario, appare inerte (incapace di produrre reazioni) ma soprattutto troppo monotono di struttura. Il modello di DNA generalmente accettato, elaborato nel 1934 da Phoebus Levéne, prevede una distribuzione uniforme e casuale delle quattro basi azotate (adenina, timina, citosina, guanina) che costituiscono l'acido desossiribonucleico. L'interpretazione prevalente negli anni Trenta affida quindi alle proteine il ruolo di materiale ereditario, mentre si pensa che il DNA serva a stabilizzare la struttura dei cromosomi e a fornire energia per il metabolismo. Negli anni Quaranta e Cinquanta una serie di indizi emersi dagli studi microbiologici, biochimici e genetici mette la questione sotto una luce diversa.

Nel 1944, il microbiologo Oswald Theodore Avery e i suoi collaboratori dimostrano che i batteri possono scambiarsi del materiale biologico e che questo scambio provoca un cambiamento nella natura del microbo. Avery giunge anche a caratterizzare con diversi metodi la sostanza chimica scambiata, che egli chiama*fattore trasformante*e che dimostra essere DNA. I suoi risultati vengono però sottovalutati dalla comunità scientifica, principalmente a causa dei pregiudizi dei biochimici sulla monotonia strutturale della molecola. Anche molti genetisti sottovalutano il valore del lavoro di Avery, poiché i batteri sono considerati un materiale troppo semplice e poco adatto allo studio genetico, dal momento che si riprodurrebbero in maniera asessuata.

È merito del Gruppo del Fago, una comunità di ricercatori riuniti intorno al fisico Max Delbrück e al medico e biologo Salvador Luria, se i batteri diventano l'oggetto sperimentale principale della biologia molecolare. Allievo di Niels Bohr, Delbrück si converte alla biologia a metà degli anni Trenta, con un'idea semplice e rivoluzionaria: aggredire il problema del funzionamento dei geni analizzando il sistema biologico più elementare possibile e concentrandosi su un solo problema fondamentale, l'autoriproduzione o autocatalisi specifica.

Il sistema scelto da Delbrück è il batteriofago, un virus che infetta i batteri e ne utilizza l'apparato cellulare per riprodursi. I batteri infettati cominciano a produrre grandi quantità di virus e poi li rilasciano nell'ambiente, disgregandosi (il fenomeno è noto come lisi batterica). Salvador Luria e Max Delbrück riescono a dimostrare che alcuni ceppi di batteri acquisiscono l'immunità all'infezione virale e che tale acquisizione è dovuta alla selezione naturale. Questo significa che i batteri evolvono allo stesso modo degli organismi superiori. Un altro contributo alla genetica dei batteri arriva nel 1946, con la scoperta, a opera di Joshua Lederberg, che alcune specie batteriche presentano fenomeni di ricombinazione, cioè mettono in comune il proprio materiale genetico in un modo simile agli organismi superiori. Gli studi sulla sessualità batterica portano in breve tempo a importanti acquisizioni: si scopre che nell'accoppiamento i batteri si distinguono in donatore o "maschio" e ricevente o "femmina" e che la ricombinazione è dovuta al trasferimento completo e ordinato del cromosoma del donatore nel ricevente, il quale si trova per un breve periodo in stato diploide, cioè con due cromosomi omologhi. Questa acquisizione apriva definitivamente le porte allo studio genetico dei microrganismi, cioè all'analisi della dominanza dei caratteri e del fenomeno del*crossing over*, rendendo possibile la costruzione di mappe cromosomiche come era avvenuto per*Drosophila*.

La struttura del DNA: il modello a doppia elica

In quello stesso periodo una serie di studi sulla biochimica degli acidi nucleici contribuisce a modificare in profondità le acquisizioni correnti. Nella seconda metà degli anni Quaranta i biochimici francesi André Boivin e Roger e Colette Vanderly dimostrano che la quantità di DNA presente nel nucleo cellulare varia secondo le specie (mentre la quantità di proteine è più stabile) e che essa è dimezzata nelle cellule sessuali, mentre nel 1950 lo svizzero Erwin Chargaff smentisce l'ipotesi di Levéne sulla composizione monotona del DNA, dimostrando che il rapporto fra le basi non è uniforme, ma è tale per cui il numero di basi di adenina (A) e timina (T) è sempre uguale a quella di guanina (G) e citosina (C). La costituzione del DNA risulta così meno monotona di quanto si sospetti. Chargaff inoltre osserva che i rapporti fra le basi sono sostanzialmente costanti all'interno della stessa specie, mentre variano in modo apprezzabile tra specie diverse. L'insieme di queste osservazioni suggerisce che il DNA abbia un ruolo più importante di quanto si sospettava nella definizione dell'identità genetica di una specie. Sarà proprio l'accettazione generale di questi risultati a spianare la via alla definitiva dimostrazione che i geni sono fatti di DNA. A fornirla saranno due scienziati del Gruppo del Fago, Alfred Hershey e Martha Chase, in una serie di esperimenti tra il 1950 e il 1952. Utilizzando una tecnica di recente introduzione, gli isotopi radioattivi (molecole che, introdotte nel terreno di coltura, s'incorporavano nelle diverse macromolecole, evidenziandole), Hershey e Chase evidenziano il tragitto del DNA (marcato con fosforo radioattivo) e delle proteine (marcate con zolfo) nel corso dell'infezione fagica del batterio e osservano che solo il fosforo (e quindi il DNA) raggiunge il nucleo.

Tra la fine degli anni Quaranta e l'inizio dei Cinquanta si assiste a un notevole sviluppo degli studi sulla struttura delle proteine e degli acidi nucleici, con tecniche fisiche e chimiche. Il principale protagonista di questa fioritura è il chimico americano Linus Pauling, che negli anni Trenta aveva rivoluzionato l'interpretazione della struttura delle molecole biologiche. In competizione con la scuola cristallografica inglese, in particolare con gli allievi di William Astbury (John Bernal, Maurice Wilkins e Max Perutz), Pauling si impegna dalla metà degli anni Quaranta allo studio della struttura delle proteine. Insieme con Robert Corey, elabora nel 1950 un modello di struttura dell'emoglobina, dimostrandone la natura elicoidale (a-elica). Negli anni successivi, il gruppo inglese riscontrerà la medesima conformazione in altre proteine.

In collaborazione con Rosalind Franklin, Maurice Wilkins applica la tecnica della diffrazione dei raggi X anche a cristalli di DNA, ottenendo risultati che confermano la struttura cristallina altamente ordinata della molecola. Fu proprio una di queste immagini, esibita nel corso di un convegno presso la Stazione Zoologica di Napoli nel 1950, a ispirare il giovane James Watson, il quale intuisce che la struttura del DNA doveva essere la chiave per comprenderne il funzionamento. Nei successivi tre anni Watson collaborò a Cambridge con il fisico Francis Crick all'elaborazione di modelli della molecola, cercando una conformazione che rispettasse i limiti imposti dai dati fisico-chimici e biochimici e che al contempo rendesse ragione della proprietà fondamentale del materiale ereditario, l'autoreplicazione.

La celebre descrizione della struttura a doppia elica del DNA, prodotta da Watson e Crick nel 1953, è stata considerata la sintesi delle due anime della biologia molecolare: lo studio della struttura tridimensionale delle macromolecole biologiche, condotto con strumenti fisici e la tradizione di pensiero della genetica batterica.

Secondo l'ipotesi di Watson e Crick le molecole di DNA sono organizzate in due lunghi

filamenti avvolti a spirale e costituiti da nucleotidi, unità elementari composte di una base azotata (adenina, guanina, timida, citosina), un gruppo fosforico e una molecola di zucchero. I gruppi fosforici e gli zuccheri, tenuti assieme da legami chimici covalenti, molto forti, costituiscono lo scheletro esterno della molecola, mentre le basi, rivolte verso l'interno, sono organizzate in due lunghe file complementari (a una guanina su un filamento corrisponde sempre una citosina sull'altro e a un'adenina una timina). La complementarità dei due filamenti suggerisce intuitivamente una soluzione al problema della replicazione: ciascuno di essi può funzionare come stampo per la sintesi di un nuovo filamento, che a sua volta determina la sequenza del suo corrispettivo. È quindi evidente che il patrimonio ereditario sia in ultima analisi contenuto nella sequenza di basi di ogni singolo filamento. La prova che il DNA è in grado di trasmettere informazione è venuta dall'esperimento forse più elegante della storia della biologia, attraverso cui nel 1958 Matthew Meselson e Frank William Stahl dimostrano il meccanismo semiconservativo di replicazione del DNA – nella replicazione i filamenti si separano e ognuno dà luogo alla sintesi di un filamento complementare.

Questo modello, nella sua insospettata semplicità, rappresenta la sintesi di tutte le scoperte che nei decenni precedenti sono state compiute sulla natura delle macromolecole biologiche, poiché spiega i rapporti tra le basi osservati da Chargaff, i risultati cristallografici, i dati di struttura ottenuti calcolando le inclinazioni dei legami chimici.

L'idea che la molecola di DNA possa essere definita in base al suo "significato", cioè considerata non come una specie chimica ma come accumulatore e trasmettitore di informazioni, apre la strada allo studio del meccanismo cellulare come un sistema di segni, un codice all'interno del quale la sequenza di nucleotidi rappresenta il messaggio cifrato, interpretato e tradotto sulla base di una precisa grammatica molecolare. L'analogia non sfugge a Crick, il quale nel 1954 ipotizza l'esistenza di un sistema di traduzione delle sequenze di basi in sequenze di amminoacidi. Questa ipotesi viene avallata dai contemporanei lavori sulla struttura primaria delle proteine, che dimostravano la costanza dei rapporti fra gli amminoacidi nelle diverse specie. La soluzione del codice viene nel 1961 dal lavoro di Marshall Nirenberg ed Heinrich Matthaei, i quali ottengono la sintesi*in vitro*di una proteina (la fenillalanina) a partire da frammenti di RNA, amminoacidi, ribosomi e ATP, la molecola che fornisce energia ai processi metabolici nelle cellule. Nel 1964, Nirenberg dimostra che un amminoacido è determinato da un gruppo di tre basi (tripletta).

Sebbene la decifrazione del codice sia derivata da un lavoro biochimico tradizionale e non dall'approccio asperimentale di Watson e Crick, la prevalenza dell'aspetto teorico è una caratteristica della prima fase di sviluppo della biologia molecolare che ha prodotto risultati sorprendenti. Nel 1957, Crick sintetizza il corpus dottrinale della nuova disciplina in due principi cardine: l'ipotesi della sequenza e il cosiddetto "dogma centrale" della biologia molecolare. Questi due principi hanno orientato in una direzione precisa la comprensione delle relazioni tra acidi nucleici e proteine. Secondo l'ipotesi della sequenza,*la specificità dell'acido nucleico è interamente determinata dalla sequenza delle basi, e questa sequenza è un codice per la sequenza di amminoacidi di una determinata proteina*. Il "dogma", invece, stabilisce che l'informazione genetica viaggia in una sola direzione, dagli acidi nucleici alle proteine e mai viceversa. Le implicazioni di questi due principi sono importanti: essi stabiliscono una precisa gerarchia fra le strutture cellulari, alla cui sommità è il messaggio rappresentato dalla sequenza di basi del DNA. La sequenza di basi determina quella degli amminoacidi che costituiscono la struttura primaria della proteina. Le proprietà delle molecole proteiche, quindi, sono considerate interamente dipendenti dalla

catena di amminoacidi, la quale a sua volta è una “traduzione” della sequenza di basi del DNA. L’ipotesi della sequenza e il dogma centrale definiscono i confini dell’interpretazione biomolecolare dei fenomeni viventi: contrariamente alla tradizione biochimica e biofisica, il trasferimento di materia ed energia implicato nel metabolismo è considerato poco importante ai fini della comprensione del meccanismo. Il fenomeno realmente importante, secondo Crick, è il trasferimento di informazione.

L’affermarsi delle discipline biologiche “molecolari”

Questa base teorica ha svolto una funzione catalitica, fungendo da principio di interpretazione di una gran quantità di fenomeni studiati in embriologia (attivazione dell’oocita), immunologia (interazione antigene-anticorpo), fisiologia e genetica batterica, e ha fatto sì che dalla fine degli anni Cinquanta molti biologi si siano resi conto di praticare da tempo la biologia molecolare senza saperlo e che diverse discipline biologiche si siano fregiate del titolo di “molecolare”.

Il modello della doppia elica ha pilotato anche la convergenza di linee di ricerca prima nettamente separate (come la biochimica e la genetica batteriche), offrendo una soluzione semplice e universale a un gran numero di questioni. Il caso più eclatante e produttivo di questo tipo di convergenza è dato dalla definizione dei meccanismi di regolazione dell’espressione genica, derivata dalla collaborazione fra tre scienziati dell’Istituto Pasteur di Parigi, François Jacob, André Lwoff e Jacques Monod negli anni tra il 1957 e il 1961.

Monod si occupa da tempo del fenomeno chiamato induzione enzimatica: in risposta a uno stimolo esterno, come l’introduzione di uno zucchero, i batteri producono enzimi specifici che lo attaccano e degradano. Questi enzimi sono detti*inducibili*, in opposizione ai*costitutivi*, prodotti in continuazione. La spiegazione tradizionalmente addotta per questo fenomeno prevede che la sostanza introdotta nella cellula (induttore) agisca da stampo specifico per l’aggregazione degli enzimi. Monod e collaboratori, tuttavia, osservano che la sintesi di enzimi viene provocata anche da sostanze che non hanno con essi alcun rapporto specifico e ipotizzano così che l’induttore debba funzionare da segnale chimico in grado di attivare un processo di sintesi enzimatica da zero.

Lwoff e Jacob studiano invece il meccanismo della lisogenia, cioè la distruzione del batterio indotta dall’infezione del batteriofago. Essi osservano che i batteri infettati dal fago (detti lisogeni, perché l’infezione provoca la lisi, o disgregazione della cellula) trasmettono alla discendenza la capacità di produrre i virus, e ipotizzano quindi che il DNA virale (detto profago) si integri in quello batterico, divenendo così parte del materiale ereditario degli ospiti. Tramite ricombinazione, gli studiosi riescono a identificare la posizione del profago sul cromosoma batterico, e osservano un altro fenomeno interessante: nel corso dell’accoppiamento, i batteri non lisogeni cominciano la sintesi di virus non appena il profago li penetra. Quelli contenenti il profago, invece, risultano immuni da ulteriori infezioni, ma possono essere attivati da sostanze chimiche mutagene o dai raggi ultravioletti.

La collaborazione tra i tre porta alla dimostrazione che i due fenomeni di induzione sono dovuti al medesimo meccanismo e che detto meccanismo non è in realtà un’induzione, ma l’eliminazione di una repressione. Normalmente i geni degli enzimi inducibili e il DNA del batteriofago inserito nel batterio sono resi inattivi da una sostanza (detta*repressore*) prodotta da un altro gene (detto*gene regolatore*). L’introduzione nella

cellula di sostanze chimiche particolari (caso degli enzimi inducibili) o il trattamento con raggi ultravioletti (caso del profago), eliminano il repressore, consentendo l'espressione dei geni.

La distinzione fra geni di struttura (geni che codificano per proteine) e geni regolatori (che controllano altri geni) è il grande contributo della scuola francese allo svelamento del meccanismo metabolico della cellula. Questo filone di ricerche porterà, nel 1961, alla definizione del meccanismo di regolazione cellulare detto*operone*, secondo cui più geni di struttura sono controllati da un solo gene regolatore (chiamato operatore). L'inattivazione dell'operatore corrisponde all'attivazione dei geni strutturali: due negazioni corrispondono a un'affermazione.

Monod e Jacob dimostreranno in seguito che il repressore è una proteina e, in base a un'analisi della velocità delle reazioni dopo l'induzione, che la sintesi proteica avviene (nel citoplasma) tramite un intermediario, chiamato messaggero. Nel 1966 Walter Gilbert e Benno Müller Hill dimostreranno che il messaggero è un RNA.

Il punto d'incontro fra le ipotesi di Crick e i risultati dei francesi è la*teoria dell'allosteria*, elaborata da Monod insieme a Jean Pierre Changeux, negli anni Sessanta e da lui definita "il secondo segreto della vita" (il primo sarebbe la struttura a doppia elica). Secondo questa teoria la regolazione cellulare dipende quasi esclusivamente dalla struttura delle proteine regolatrici. A loro volta, le proteine sono interamente codificate dai geni, in modo che anche la regolazione dell'attività genica è un derivato dell'informazione contenuta nei geni stessi, secondo il dogma di Crick.

Le sintesi teoriche di Crick e Monod costituiscono il fondamento di una disciplina scientifica che negli anni Sessanta può dirsi chiaramente definita, ma anche qualcosa di più. Secondo Jacques Monod, l'interpretazione biomolecolare deve costituire un "sistema generale dei sistemi viventi", il che significa che tutti i più importanti fenomeni della vita possono essere spiegati in termini di interazione fra molecole e trasferimento di informazione. Questa visione riduzionista dei fenomeni biologici ha rappresentato la base della espansione della biologia molecolare dallo studio di organismi molto semplici (i batteri) all'attacco di questioni assai più complesse come il funzionamento del sistema nervoso, i tumori, lo sviluppo embrionale, secondo il celebre adagio che recita: "ciò che è vero per il batterio è vero per l'elefante".

La biologia molecolare, in particolare gli studi condotti negli anni Cinquanta e Sessanta sugli enzimi che controllano la duplicazione e trascrizione del DNA (in particolare le DNA-polimerasi, scoperte da Arthur Kornberg nel 1955, che sovrintendono alla copiatura di un filamento di DNA e gli enzimi di restrizione, scoperti da Werner Arber alla fine degli anni Sessanta, che tagliano il DNA in siti specifici), ha poi gettato le basi per lo sviluppo, nei primi anni Settanta, della tecnologia cosiddetta del DNA*ricombinante*, che consente di inserire frammenti noti di DNA di qualsiasi specie nei cromosomi di un'altra specie. Dallo sviluppo di questa tecnica è sorta, tra gli anni Settanta e Ottanta, l'ingegneria genetica.

Dalla teoria cellulare alla biologia cellulare

di Gilberto Corbellini

Le cellule erano state descritte nel 1665 da Robert Hooke, mentre osservava una sezione di sughero al microscopio. Lo scienziato inglese le considerava delle piccole cavità separate da pareti solide e riteneva tali strutture dei canali per la conduzione del fluido. Il fatto che le tecniche di indagine disponibili non consentissero di identificare le stesse strutture negli animali induceva i naturalisti a riconoscere quali costituenti elementari degli organismi viventi altre strutture osservabili al microscopio, come le fibre o le vescicole, e questo sino agli inizi dell'Ottocento.

Nel 1827 la costruzione del microscopio con lenti acromatiche consente di scoprire che le vescicole sono degli artefatti ottici. Con sempre maggior frequenza i botanici e gli anatomisti descrivono quindi le cellule, che negli anni Trenta sono riconosciute come parti costitutive degli organismi viventi insieme alle fibre (che ben presto si dimostrano formate da cellule).

Siamo nel 1838 e il botanico Jacob Schleiden formula l'ipotesi che gli organismi viventi siano fatti di cellule. Schleiden, il cui discorso trae sostegno solo dallo studio del mondo vegetale, attribuisce a ogni cellula una vita indipendente, che riguarda il suo sviluppo individuale, e una incidentale, relativa alla sua integrazione nella vita della pianta. Poiché i nuclei delle cellule vegetali si moltiplicano prima che si formino le pareti cellulari, Schleiden ritiene erroneamente che le cellule si formino a partire da una massa di piccoli granuli che produrrebbero prima il nucleolo, quindi il nucleo e infine la cellula.

Il principio dell'organizzazione cellulare, ovvero la teoria che la formazione delle cellule è alla base della costruzione di tutti i prodotti organici, viene generalizzato a tutti gli organismi viventi da Theodor Schwann nelle sue*Ricerche Microscopiche*(1839). Per Schwann le strutture essenziali delle cellule sono il nucleo, il contenuto fluido e la parete, non sempre visibile nei tessuti animali. Il suo libro ha un enorme impatto sulla biologia del tempo: la maggior parte degli istituti e degli scienziati ridefiniscono i loro programmi di ricerca alla luce della teoria cellulare.

Il grande successo della teoria cellulare si realizza nella patologia. È Rudolf Virchow che, raccolta l'eredità della scuola anatomica e anatomo-clinica che andava alla ricerca delle sedi della malattia, sposta l'attenzione dagli organi e dai tessuti alle cellule. Nel 1858 Virchow pubblica*La patologia cellulare nei suoi fondamenti fisiologici*, in cui riformula i metodi e gli obiettivi dell'indagine patologica, definendo la malattia come disturbo fisiologico e la cellula come la più elementare unità organizzata dell'attività fisiologica. Nel 1841 Rudolf Albert von Kölliker riconosce la natura cellulare dello sperma e anche gli stadi embrionali dell'organismo cominciano a essere descritti a livello di cellule.

Successivamente i protozoi e più tardi i batteri avrebbero arricchito l'universo delle forme cellulari, aprendo una serie di interrogativi sulle relazioni evolutive tra organismi unicellulari e multicellulari, ma soprattutto nuove prospettive per le ipotesi sulla natura dei processi fermentativi e sul contagio vivente.

La moltiplicazione cellulare

L'opera di Schwann contiene anche una serie di concetti sbagliati sull'origine delle cellule, in quanto assume che esse possano formarsi sia dall'interno sia dall'esterno delle cellule stesse. In sostanza Schwann accetta la teoria di Schleiden riguardante la formazione delle cellule vegetali per aggregazione di granuli in nuclei, che quindi si espandono in cellule, e l'applica alle cellule animali. La sostanza fondamentale da cui si produrrebbero le cellule viene definita da Schwann "citoblastema" amorfo, e l'ipotesi della formazione della cellula per aggregazione viene considerata in perfetta sintonia con le concezioni correnti riguardo la formazione delle cellule dagli essudati dei vasi sanguigni.

Anche se diversi biologi descrivono la moltiplicazione delle cellule, molte osservazioni avvengono in campo embriologico, dove permangono comunque delle resistenze ad accettare il fatto che l'uovo sia una cellula e che lo stesso valga per i blastomeri che si formano dalla divisione dell'uovo fecondato.

Solo alla fine degli anni Quaranta, Kölliker generalizza il concetto che le cellule si moltiplicano per divisione. Tuttavia resta la possibilità che in molti altri processi proliferativi le cellule si formino in modo diverso, o almeno non per divisione di una cellula precedente. Nel 1855 Robert Remak paragona l'ipotesi circa l'origine esogena delle cellule alle teorie della generazione spontanea. Rifacendosi agli studi sperimentali sullo sviluppo degli embrioni di rana, in cui riesce a osservare la comparsa dei tessuti specializzati, Remak giunge alla conclusione che le cellule di cui è costituito un animale si moltiplicano per divisione continua. Nello stesso anno Rudolf Virchow, che conosce i dati di Remak, sintetizza questa idea nel famoso motto*Omnis cellula e cellula*.

Natura e funzione del nucleo

Il nucleo viene osservato nel 1830 da Jan Evangelista Purkinje e nel 1831 da Robert Brown. Il comportamento del nucleo nella divisione cellulare, inoltre, è attentamente studiato da numerosi citologi, per comprenderne il ruolo e capire la natura della trasformazioni cui va incontro durante la divisione cellulare.

Sin dal 1840 vengono osservate delle strutture contenute nel nucleo, i cromosomi. A partire dal 1871, anno in cui Vladimir O. Kovalevsky pubblica il primo disegno dei cromosomi, cominciano a circolare diverse descrizioni delle trasformazioni cui vanno incontro i cromosomi durante la divisione cellulare.

Nel 1873 Anton Schneider osserva che, durante la segmentazione dell'uovo, i cromosomi delle cellule migrano per metà a un polo e per metà all'altro polo di ogni cellula. Ed Edward Strasburger, utilizzando l'alcol come fissativo, riesce a seguire tutte le fasi della mitosi.

È stato Walter Flemming nel 1882, lavorando con cellule e nuclei delle salamandre – che sono relativamente più grandi – a stabilire che la sostanza colorabile contenuta nel nucleo (i cromosomi) è la stessa che nelle diverse fasi della divisione assume diversi tipi di organizzazione. Flemming descrive chiaramente la rottura longitudinale dei cromosomi nella metafase della mitosi e stabilisce che ogni discendenza cellulare acquisisce un set completo di cromosomi. La scoperta che il numero di cromosomi è lo stesso in tutte le cellule consente di sviluppare diverse teorie sulla continuità e l'individualità dei cromosomi come base dell'ereditarietà.

Nel 1883 Eduard van Beneden osserva che la divisione cellulare porta a una riduzione

del numero di cromosomi, processo che verrà chiamato maiosis (da cui meiosi) da John Bretland Farmer. Nel frattempo siamo nel 1876-1877. Oskar Hertwig e Hermann Fol descrivono la presenza di due nuclei, uno dei quali proveniente dallo spermatozoo, nella cellula uovo fecondata. Tale scoperta confuta la teoria per cui il nucleo dello spermatozoo non parteciperebbe alla determinazione della struttura dell'organismo, ma funzionerebbe solo da stimolo eccitante. Infatti Hertwig e Fol osservano il fondersi dei nuclei e la cellula fecondata che comincia a dividersi, da cui Fol dimostra che proprio lo sperma trasferisce nella cellula fecondata una sostanza, che risulterà essere il materiale ereditario.

Un'altra tappa fondamentale è l'identificazione, nel 1869 da parte di Friedrich Miescher, del contenuto del nucleo, ovvero la scoperta degli acidi nucleici, che si riveleranno la sostanza chimica di cui sono costituiti i geni.

Dal protoplasma al citoplasma

L'altro componente fondamentale della cellula, su cui si concentra l'attenzione dei citologi, dei fisiologi e dei chimici è il protoplasma. Sin dalla fine del Settecento si era osservata la presenza di una sostanza filamentosa nelle strutture degli organismi viventi, ma a questa si era prestata scarsa attenzione.

Schleiden e Schwann attribuiscono una funzione formativa a questa sostanza filamentosa, ma il termine protoplasma viene coniato nel 1839 da Purkinje, per denotare la materia embrionale degli animali. Il termine viene poi ripreso da Hugo von Mohl per denotare il fluido viscoso in cui si sviluppa la cellula e a cui von Mohl attribuisce una funzione strutturale. Nella seconda metà del secolo sul protoplasma si concentra l'indagine chimica e chimico-fisica riguardante la costituzione del vivente e i processi chimici che definiscono le proprietà fisiologiche della cellula. Thomas Huxley, il principale divulgatore della teoria evoluzionistica, definisce nel 1868-69 il protoplasma "la base fisica della vita".

Una volta accettato il concetto della divisione cellulare, il protoplasma diventa comunque non più la sostanza in cui si formano le strutture, ma il costituente fondamentale delle cellule. Data la difficoltà di identificare la membrana delle cellule animali, che non possiedono una parete di cellulosa come le cellule vegetali, si attribuisce inizialmente al protoplasma anche la capacità di condensarsi per mantenere l'unitarietà morfologica della cellula. Con il perfezionamento e il potenziamento del microscopio si comincia a osservare un'organizzazione differenziata del protoplasma. Il concetto che il protoplasma non sia una struttura uniforme viene avanzato su basi speculative da Ernst Brücke, ma solo nel 1888 Kölliker descrive i mitocondri, che nel 1890 saranno colorati in modo specifico. Lo sviluppo delle tecniche di colorazione e il crescente interesse per le differenziazioni inter e intracellulari porteranno presto all'identificazione dell'apparato di Golgi e dei reticoli endoplasmatici.

Verso la fine dell'Ottocento vengono anche proposti diversi modelli chimico-fisiologici del protoplasma, riconducibili a due diverse concezioni riguardanti la natura chimica della materia vivente. Da un lato il protoplasma è descritto come una molecola gigante (una macromolecola) a cui sono attaccate delle catene laterali (gruppi atomici), dotate di diverse funzioni biochimiche (in alcuni casi queste catene sono considerate direttamente enzimi responsabili di specifiche attività fisiologiche, come la respirazione, l'assimilazione ecc.); da una prospettiva teorica diversa, invece, il protoplasma viene riconosciuto come un ammasso colloidale dotato di un complesso di caratteristiche fisiche e non chimiche, da cui

dipende la sua partecipazione alle diverse attività vitali della cellula.

Dalla scoperta allo studio chimico-fisico della membrana cellulare

Una chiara differenziazione tra parete cellulare, membrana cellulare, protoplasma e nucleo è dovuta agli eleganti esperimenti realizzati da Ernest Overton nell'ultimo decennio dell'Ottocento.

Mentre è facile osservare le pareti cellulari nei vegetali, per riconoscere la membrana delle cellule degli animali Overton deve dispiegare una serie di ingegnose indagini fisiologiche attraverso le quali nel 1895 riesce a dimostrare sia la presenza della membrana cellulare animale, sia il fatto che la membrana contiene lipidi.

Nel 1935 Hugh Davson e James Frederic Danielli propongono un modello di membrana composta di due strati di fosfolipidi compressi, con entrambi i lati della membrana rivestiti da numerose molecole di proteine, ancorate sulla superficie del doppio strato lipidico. Nel 1945 viene messa a punto (e nel 1976 migliorata) la tecnica del*voltage clamp*utilizzata per studiare le correnti ioniche macroscopiche nei neuroni e attraverso la quale è possibile analizzare il comportamento di una membrana che contiene numerosi canali. La capacità delle proteine di discriminare tra sostanze sulla base della carica, oltre che delle dimensioni e della struttura, si rivelerà essenziale nella comprensione dei processi di trasporto attraverso le membrane. La prima micrografia elettronica ad alta risoluzione di una membrana biologica, quella dei mitocondri, viene ottenuta nel 1952 da George Palade e 10 anni dopo viene messo a punto il primo doppio strato lipidico artificiale che simula una membrana cellulare. Lavorando con membrane lipidiche artificiali variamente costituite vengono studiati nel corso degli anni Sessanta il trasporto e le cinetiche a livello di diversi canali, delle pompe ioniche e dei fattori di trasporto, senza nemmeno conoscere la struttura di queste entità funzionali.

Il modello di Davson e Danielli viene sostituito nel 1970 da quello proposto da Jonathan Singer e Garth Nicolson, detto a mosaico fluido. Quest'ultimo modello prevede che le proteine siano integrate nella membrana, che possano muoversi al suo interno e che alcune possano attraversare l'intera membrana e sporgere su entrambi i lati della stessa. Nel corso dell'ultimo decennio i dati sperimentali hanno portato all'ipotesi che la membrana cellulare sia organizzata in domini lipidici, ovvero in zattere lipidiche ricche di colesterolo e sfingolipidi, che incorporano le proteine di membrana. Le zattere lipidiche funzionerebbero come piattaforme di segnalazione che mediano le interazioni comunicative della cellula con l'ambiente circostante. La prima proteina integrata alla membrana cellulare a essere sequenziata è stata la glicoforina, nel 1975. Nello stesso anno, viene osservata al microscopio elettronico alla risoluzione di 7 Å la struttura di una proteina di membrana, la batteriorodopsina.

L'attenzione rivolta alla membrana cellulare ha anche permesso di capire meglio fenomeni di flusso di ioni, della conduzione nervosa e della trasmissione sinaptica a livello cellulare. La conoscenza delle proteine che si estendono sulla membrana cellulare conduce alla spiegazione della base fisica per il movimento di molecole attraverso le membrane cellulari per via di canali molecolari e pori, così come di speciali proteine per il trasporto in entrambe le direzioni, di molecole come lo zucchero, e ioni come protoni e cloro. Sulla superficie della cellula si trovano strutture molecolari, i recettori, utilizzate come bersaglio dei farmaci.

I dati forniti dagli studi sul sequenziamento dei genomi (la tecnica che consente di individuare e ordinare tutti i nucleotidi che costituiscono il nostro patrimonio genetico così come sono posizionati nel genoma) confermano l'importanza delle membrane cellulari per la fisiologia dei viventi, dato che le proteine di membrana rappresentano mediamente circa il 33 percento dell'insieme delle proteine specificate a livello genetico, dal batterio all'uomo.

Coltura e clonazione delle cellule

Due fondamentali avanzamenti tecnici spianano la strada alla riduzione della fisiologia a biologia cellulare: l'invenzione delle culture cellulari, ovvero di una serie di modalità per coltivare e far crescere le cellule*in vitro*e la clonazione quantitativa delle cellule.

La prima tecnica è messa a punto a metà degli anni Trenta da Ross Harrison e Alexis Carrel, che sviluppano un metodo per mantenere in vita piccole quantità di tessuto per lunghi periodi all'interno di un grumo di plasma immerso in una soluzione nutriente. Questo metodo, noto come*coltura di tessuti*, riguarda frammenti di tessuto e cellule indipendenti e consente sia lo studio, sia la manipolazione sperimentale della soluzione nutriente, sia l'analisi di ciò che serve per la crescita cellulare e la relativa differenziazione, sia l'esame sperimentale degli effetti degli ormoni, dei farmaci e delle tossine. Utilizzando la microfotografia a intervalli temporali, si giunge a studi sulla divisione e i movimenti cellulari e sulle interazioni tra le cellule. Con queste metodologie si è arrivati a scoprire le linee cellulari, da cui è evoluto il concetto di cellula staminale che, in quanto meno differenziata, si può dividere asimmetricamente per produrre una cellula staminale autopropagantesi così come un'ulteriore cellula figlia più differenziata. Tutto ciò ha permesso di spiegare la complessa biologia dei sistemi di rigenerazione dei tessuti e di scoprire le cellule staminali embrionali, capaci di produrre tutti i tipi di cellule del corpo, e quindi interessanti per le terapie mediche e farmacologiche.

Dagli anni Cinquanta in poi numerosi ricercatori sviluppano metodi per disaggregare i tessuti in cellule singole e per produrre colture di quest'ultime. Theodore Puck e i suoi colleghi dimostrano che tali cellule, se metabolicamente supportate con strati di nutrizione irradiati letalmente (ossia da cellule metabolicamente attive che vengono irradiate così che non siano in grado di riprodursi), formano colonie di cloni. Questo metodo di clonazione permette di effettuare un grande numero di studi quantitativi e genetici.

Dalla metà del Novecento, grazie alla produzione degli isotopi radioattivi e alla nascita di metodologie autoradiografiche in grado di rilevarli, diventa praticabile mettere insieme le analisi funzionali rese possibili da traccianti metabolici radioattivi e gli studi strutturali, così da correlare la fisiologia delle cellule con la loro morfologia.

La nascita della biologia cellulare

Generalmente si fa risalire l'inizio dell'era moderna della biologia cellulare alla nascita di una scuola di biologia cellulare sorta all'interno del dipartimento di patologia del Rockefeller Institute for Medical Research. Vi giunge, nel 1929, Albert Claude che, insieme a Keith Porter, arrivato nel 1939, utilizzerà per le proprie ricerche l'ultracentrifuga, con cui è possibile frazionare i campioni nelle parti che li compongono, e il microscopio elettronico: due strumenti da poco inventati. Insieme scoprono il reticolo endoplasmatico, il complesso sistema di membrane cellulari formato da vescicole, tubuli e canalicoli che

consente il passaggio delle sostanze. Nel 1946 George Palade si unisce al gruppo e sviluppa nuovi metodi per lo studio del reticolo endoplasmatico e delle sue funzioni. Nel 1962 arriva anche Christian De Duve che scopre sia gli organelli digestivi, sia il lisosoma (la vescicola che demolisce il materiale fagocitato che non serve al metabolismo cellulare), che il perossisoma (organello sede del processo metabolico che coinvolge il perossido d'idrogeno).

Grazie alla combinazione di analisi biochimica dei frammenti e del loro esame morfologico al microscopio elettronico, il gruppo dell'Istituto Rockefeller mappa le funzioni biochimiche a livello delle caratteristiche strutturali delle cellule, elaborando una isto-citochimica degli enzimi che permette di localizzare la presenza di specifiche attività enzimatiche e spiega gli aspetti funzionali e strutturali dell'apparato di Golgi, così come quelli dei mitocondri, gli organuli responsabili della produzione energetica. De Duve mostra come gli enzimi altamente digestivi delle cellule siano divisi in compartimenti, per evitare che digeriscano il resto dei componenti della cellula.

I biologi cellulari hanno messo insieme studi di morfologia e fisiologia cellulare per capire come le cellule sintetizzano, processano e secernono le proteine. Molte proteine cellulari rimangono all'interno della cellula, ma alcune proteine importanti come anticorpi, enzimi digestivi, ormoni peptidici e altre molecole usate per la comunicazione intercellulare, devono in qualche modo spostarsi dall'interno della cellula alla sua superficie esterna nel flusso sanguigno o nel fluido intercellulare. Negli anni Sessanta e Settanta vengono scoperte le principali modificazioni nella sintesi e nella postsintesi delle proteine, quali le proteasi del pancreas e le immunoglobuline dei linfociti. Dopo la sintesi, da parte dei ribosomi, sotto la direzione dell'RNA messaggero, le molecole proteiche che sono destinate alla secrezione esterna vengono inserite nel reticolo endoplasmatico, dove le proteine sono modificate attraverso l'addizione di zuccheri e lipidi. Queste proteine passano poi all'apparato di Golgi, dove avvengono le modificazioni finali necessarie alle cellule per indirizzare le proteine verso la loro localizzazione finale, intra o extra cellulare. Le proteine che sono destinate a essere emesse, come gli enzimi digestivi, vengono raccolte all'interno di piccole sacche membranose, chiamate vescicole, che si fondono con la membrana esterna della cellula e rovesciano il loro contenuto all'esterno della cellula. Questo processo, chiamato*exocitosi*, è simile ma non identico meccanicamente all'*endocitosi*, attraverso il quale il materiale esterno alla cellula viene inghiottito dalle vescicole e portato all'interno della cellula.

Gli ormoni e i fattori di crescita: metodi di comunicazione fra le cellule

Nel 1901 William Bayliss e Ernest Starling danno la prima dimostrazione dell'esistenza di effettori chimici endogeni in grado di innescare e regolare risposte fisiologiche organizzate, dimostrando che la secrezione pancreatica può essere indotta da una somministrazione di estratto di mucosa duodenale, sostanza attiva che chiamano*secretina*. Nel 1905 si propone il concetto di ormone (dal greco*hormôn*, che eccita) come messaggero ed effettore chimico "trasportato dagli organi dove esso viene prodotto agli organi su cui agisce per mezzo del sangue", prefigurando la problematica della comunicazione e dell'integrazione cellulare su cui opererà la ricerca endocrinologica, ma anche la biologia cellulare. Tra il 1948 e il 1952 Rita Levi Montalcini ipotizza e dimostra l'esistenza in alcuni tumori di un fattore biochimico in grado di stimolare la crescita dei nervi. La scoperta del cosiddetto*nerve growth factor*apre la strada alla comprensione delle basi biochimiche di comunicazione tra le cellule nel corso dello sviluppo, e quindi alla spiegazione dei

complessi meccanismi di controllo del differenziamento e della morfogenesi del sistema nervoso, collegando i livelli biochimico e molecolare e quelli cellulare e tissutale dell'organizzazione del sistema nervoso.

I segnali dall'esterno all'interno della cellula non richiedono un supporto fisico per trasportare il segnale molecolare attraverso la membrana cellulare, che invece è mediato dal recettore transmembranale che segnala la proteina. Si tratta del concetto di trasduzione dei segnali basato sul legame del "primo messaggero" con il dominio esterno della proteina transmembranale. Questa proteina, presumibilmente indotta dal legame con il "primo messaggero" a cambiare la sua forma, attiva il dominio interno della proteina per sintetizzare il "secondo messaggero" che agisce dentro la cellula. Questo modello di comunicazione tra le cellule è risultato molto fruttuoso e ha consentito la comprensione dell'azione di numerose molecole di regolazione, fisiologicamente importanti. Martin Rodbell e i suoi colleghi scoprono tra il 1971 e il 1975 che il comune meccanismo per questo percorso di segnalamento transmembranale coinvolge una famiglia di proteine intercellulari che sono regolate attraverso un legame con il guanosinatrifosfato (GTP) e la guanosina di fosfato (GDP), e che quindi sono chiamate*proteine G*. Negli ultimi anni si è visto che le proteine G difettose o danneggiate sono alla base di numerose e importanti malattie umane, fra cui il cancro e il colera.

Le cause invisibili diventano visibili: parassiti, microbi, virus e prioni

di Gilberto Corbellini

L'evoluzione del microscopio e di metodi di studio dei microrganismi

Lo studio dei microrganismi in ambito scientifico è stato possibile solo dopo la messa a punto di tecnologie e concetti capaci di analizzarne e definirne la complessa biologia.

Fin dagli inizi del Seicento, grazie all'invenzione del microscopio, si era in grado di ingrandire di 50-300 volte piccoli campioni contenenti microrganismi. Il microscopio è andato incontro a diversi miglioramenti. Due avanzamenti tecnologici, in particolare, sono stati cruciali: da una parte l'invenzione delle lenti acromatiche da parte di Chester Hall nel 1729 (o 1733); successivamente, nel 1830, Joseph Lister risolve il problema delle aberrazioni sferiche. A partire da questo momento si possono cominciare a osservare con sicurezza le cellule, e non più immagini largamente distorte e indefinite. Tra il 1874 e il 1882 il fisico tedesco Ernst Karl Abbe stabilisce sperimentalmente i limiti del potere di risoluzione del microscopio, in rapporto alla lunghezza d'onda della luce e all'apertura numerica.

Abbe sviluppa anche una serie di diagnosi e correzioni delle aberrazioni ottiche, nonché il condensatore che porta il suo nome, per migliorare l'illuminazione dei microscopi composti, e i primi obiettivi a immersione. Di fatto, getta le basi fisiche della microscopia ottica e rende i microscopi prodotti da Carl Zeiss, per il quale inizia a lavorare nel 1866, i migliori sul mercato. Con quei microscopi sono state effettuate quasi tutte le osservazioni che hanno cambiato la storia della biologia cellulare e della microbiologia negli ultimi decenni dell'Ottocento. Nel 1900 il limite teorico della risoluzione per i microscopi a luce visibile è stato raggiunto, e nel 1904 sempre la Zeiss introduce il primo microscopio commerciale a luce ultravioletta, con una risoluzione doppia del microscopio a luce visibile. Nel 1930 si scopre la possibilità di vedere le cellule non colorate usando l'angolo di fase dei raggi luminosi, e nel 1941 viene sviluppato il microscopio a contrasto di fase. Nel 1931 Max Knoll e Ernst Ruska inventano il primo microscopio elettronico, utilizzando un raggio di elettroni al posto della luce visibile o ultravioletta. Grazie al microscopio elettronico, nel 1940 vengono ottenute le prime immagini di un virus, si dimostra che i batteri sono dotati di un'organizzazione interna e, nel 1941, se ne fotografa la parete cellulare. Nel 1942 Ruska migliora ulteriormente il microscopio a trasmissione elettronica costruendo il primo microscopio elettronico a scansione. Con questi sviluppi i microscopi hanno raggiunto livelli di magnificazione fino a due milioni di volte.

La microscopia ha fatto un ulteriore salto di qualità con l'invenzione, nel 1981, da parte di Gerd Binnig e Heinrich Rohrer, del microscopio a effetto tunnel e a scansione che fornisce immagini tridimensionali di oggetti fino al livello atomico.

Oltre che dai progressi della microscopia, gli sviluppi concettuali della microbiologia ricavano, inoltre, grande impulso dagli studi sulla fermentazione condotti nel corso dell'Ottocento, dagli esperimenti di Pasteur per confutare la teoria della generazione spontanea e dalle ricerche sulla natura microbica delle malattie infettive. Gli studi di Pasteur sulla fermentazione, e successivamente l'invenzione da parte di Pasteur e di

Robert Koch delle tecniche di coltivazione dei microrganismi, rendono possibile lo studio sperimentale della fisiologia microbica, che viene utilizzato sia per caratterizzare i meccanismi fondamentali della vita, sia per inquadrare conoscitivamente la biologia delle forme organiche microbiche. Durante gli anni Novanta dell'Ottocento si sviluppano metodi capaci di rilevare la produzione di gas che si sviluppa dalla fermentazione dei carboidrati, caratteristica importante per la classificazione degli enterobatteri patogeni (batteri presenti nel terreno, nelle acque e nel tratto intestinale di uomini e animali). Con l'utilizzo di colture arricchite emerge un approccio ecologico ed evolutivo e si riescono a selezionare batteri diversamenti adattati, a farli sviluppare gli uni accanto agli altri, per poi isolarli e stabilirne le specifiche proprietà funzionali. In pochi anni viene individuato un grande numero di batteri saprofiti – organismi come funghi muffe e lieviti, che si nutrono di sostanze in decomposizione – e patogeni.

La dimostrazione dell'eziologia microbica delle malattie: il caso del carbonchio

All'alba dell'Ottocento la teoria microbica delle malattie è nota ai medici, per essere stata avanzata da diversi naturalisti nel Settecento e nella prima metà dell'Ottocento. Tuttavia è avversata per il fatto di essere in contraddizione con i principi eziopatogenetici di tradizione ippocratica, che ancora dominano la medicina clinica, e che attribuiscono l'origine delle malattie alle costituzioni individuali o ambientali, a cui peraltro si cerca di trovare una base empirica alla nozione di "costituzione" attraverso studi chimici e fisici. Mentre si diffonde la teoria cellulare e in seguito all'osservazione di Charles Cagniard de la Tour che la fermentazione alcolica è accompagnata da un'attività replicativa di particolari cellule (lieviti), Louis Pasteur intraprende, negli anni Cinquanta e Sessanta dell'Ottocento, una serie di ricerche sperimentali sulla natura delle fermentazioni e sulla generazione spontanea, da cui risulta che le fermentazioni e le putrefazioni sono dovute a esseri viventi microscopici. La teoria microbica delle malattie ha già trovato una dimostrazione epidemiologica con gli studi di Ignaz Semmelweis sull'eziologia della febbre puerperale, e un'ulteriore indiretta conferma dal successo ottenuto dal chirurgo inglese Joseph Lister che, utilizzando nel 1867 metodi antisettici, riesce a prevenire l'infezione delle ferite. Tuttavia mancano prove sperimentali incontrovertibili, in modo particolare della possibilità di stabilire un rapporto tra la pretesa natura biologica dell'agente e le caratteristiche cliniche ed epidemiologiche della malattia.

Queste prove vengono fornite da Louis Pasteur e Robert Koch attraverso lo studio sull'eziologia del carbonchio. Il 16 luglio 1877 Louis Pasteur comunica di essere riuscito a differenziare nel sangue di un animale morto da alcune ore il bacillo del carbonchio da quello della setticemia, dimostrando che il sangue putrido degli animali morti di carbonchio contiene entrambi, e che quando viene inoculato quest'ultimo tipo di sangue l'animale non muore di carbonchio ma di setticemia: sono così spiegati i risultati contraddittori scaturiti dai diversi esperimenti effettuati sino a quel momento. Pasteur risolve l'enigma dei rapporti tra carbonchio e setticemia utilizzando la tecnica della coltivazione del bacillo su un terreno liquido semisintetico, che ha inventato nel 1860 durante i suoi studi sulla fermentazione ed è costituito da sali di ammonio (urina sterilizzata), polvere di lievito e zucchero, analizzando attentamente la localizzazione degli agenti infettivi nel corpo degli animali e realizzando una serie di esperimenti che gli consentono di stabilire: a) che le spore del batterio resistono all'ossigeno sotto pressione e a temperature pari o anche superiori a 100°C; b) che quando si inocula sangue contenente il batterio e il vibrione settico, quest'ultimo causa una "putrefazione in vivo" e si manifesta nel sangue solo negli ultimi stati della malattia; c) che anche le spore dell'agente della

setticemia (*Clostridium septicum*) resistono all'ossigeno sotto pressione.

Le ricerche di Pasteur confermano il fondamentale lavoro dato alle stampe da Robert Koch l'anno precedente in cui si dimostra per la prima volta il valore della caratterizzazione biologica dell'agente infettivo per la comprensione dell'eziologia della malattia. Koch ha cominciato a investigare il carbonchio nel 1873, e nel 1874 ottiene la prima evidenza che questi batteri possono formare spore. Resosi conto che il carbonchio costituisce un modello per lo studio della natura batterica delle malattie infettive, e che rappresenta un problema medico-sanitario dove possono essere utili le sue conoscenze naturalistiche sui batteri, Koch si dedica intensamente al problema. Fra il 23 dicembre del 1875 e il 3 gennaio 1876 Koch inocula nell'orecchio di un coniglio una goccia di sangue da una pelle infettata, reinoculando quindi con del materiale prelevato dal cadavere del secondo un nuovo coniglio, prima nella cornea e poi all'interno dell'occhio. Dissezionando quest'ultimo coniglio osserva che il liquido dell'occhio è pieno di batteri, ed ha l'idea di fare una coltura utilizzando appunto gli umori dell'occhio di coniglio. Koch è passato dall'osservazione microscopica alla sperimentazione animale e alla coltura artificiale. Esaminando alcune delle colture su vetrini osserva finalmente dei lunghi filamenti contenenti delle sfere rifrangenti: le spore. La scoperta delle spore assume, per un medico con una formazione naturalistica quale è Koch, un preciso significato: l'eziologia del carbonchio è strettamente collegata al "ciclo di vita" (*Etwicklungsgeschichte*) di un determinato organismo biologico specifico, che Koch caratterizza tassonomicamente come*Bacillus anthracis*. Per riuscire a osservare al microscopio i cambiamenti morfologici del bacillo Koch mette quindi a punto un sistema di incubazione e un'impalcatura che consente il riscaldamento a temperatura costante delle colture e allo stesso tempo di effettuare osservazioni microscopiche.

Usando i protocolli inventati da Pasteur e Koch, dal 1878, quasi ogni anno viene scoperto un agente microbico responsabile di una malattia infettiva: tra i più significativi, si possono ricordare l'agente della gonorrea nel 1879; febbre tifoide nel 1880; tubercolosi nel 1882; colera e difterite nel 1883; tetano e peste nel 1884; meningite nel 1887; botulismo nel 1896; dissenteria nel 1898; sifilide nel 1903; pertosse nel 1906.

I postulati di Koch

I successi della batteriologia e le definizioni cliniche e anatomiche delle entità nosologiche sono accompagnati, nella seconda metà dell'Ottocento, dall'emergere delle definizioni eziologiche della malattia. Fino agli inizi dell'Ottocento, la medicina aveva ragionato all'interno di una concezione aristotelica della causalità, con una proliferazione di imputazioni causali poco definite. L'avvento del metodo sperimentale consente di definire in modo operativo soprattutto le cause scatenanti, e l'ipotesi che le malattie infettive siano causate da microrganismi parassiti induce Jacob Henle, già nel 1840, a considerare l'eziologia di questo tipo di malattie come riferibile a un concetto scientificamente moderno di causalità. Richiamandosi alle esperienze attraverso cui Agostino Bassi aveva dimostrato che un fungo era il contagio della malattia dei bachi da seta, Henle afferma che prima di considerare qualsiasi forma microscopica come la causa del contagio nell'uomo, questa deve essere costantemente trovata nel materiale contagioso, deve essere isolata da esso e se ne deve controllare la forza.

La dimostrazione dell'eziologia microbica di diverse malattie infettive e la possibilità di correlare in alcuni sia descrittivamente sia sperimentalmente la specificità clinica della malattia con i cicli di vita dei parassiti trasforma il concetto microbico della malattia in un

paradigma della patologia sperimentale. Nel 1872 il patologo tedesco Edwin Klebs afferma, sfidando Rudolf Virchow, che l'essenza della malattia è in realtà nelle proprietà dei microbi patogeni, e che per stabilire sperimentalmente l'origine parassitaria di una malattia sia necessario: a) studiare attentamente col microscopio l'organo malato; b) isolare e coltivare il germe associato alla malattia; c) riprodurre sperimentalmente la stessa malattia attraverso l'inoculazione del germe inoculato in animali sani.

Nel 1884 Robert Koch formalizza le procedure attraverso cui è riuscito a stabilire l'eziologia microbica del carbonchio, la specie-specificità dei microbi che infettano le ferite, la funzione delle colture pure su terreni solidi, e a isolare nel 1882 l'agente causale della tubercolosi. Si tratta della prima versione dei cosiddetti Postulati di Koch, ovvero dei criteri batteriologici e sperimentali per dimostrare che un determinato microrganismo è la causa specifica di una malattia infettiva. I tre postulati*batteriologici*prevedono: a) l'individuazione di una struttura estranea in tutti i casi di malattia, b) la dimostrazione che questa struttura sia un organismo vivente distinguibile da tutti gli altri e che c) la distribuzione sia correlata a, e in grado di spiegare, i sintomi della malattia. I postulati*sperimentali*riguardano: d) la coltivazione del microbo all'esterno dell'ospite e il suo isolamento da altri prodotti della malattia che possano essere causalmente correlati con essa ed e) l'inoculazione del microrganismo isolato su colture pure in animali da esperimento che devono mostrare gli stessi sintomi dell'animale malato originario.

Di fatto, i postulati sperimentali, che insistono sulla coltivazione del parassita e la riproduzione della malattia in animali da esperimento, risultano subito i criteri più deboli, e nel 1890 Koch stesso riconosce che per varie malattie, come la febbre tifoide, la difterite, la lebbra e il colera non sia possibile infettare animali con colture pure e quindi ottemperare alle regole previste dal ragionamento basato su una causalità sufficiente. Nel corso del Novecento i postulati di Koch sono andati incontro a un'evoluzione che ha visto l'introduzione di strategie anche indirette per stabilire il ruolo eziologico di un agente infettivo. A partire dagli anni Trenta del Novecento vengono prese in considerazione anche le circostanze dell'infezione e l'influenza della risposta immunitaria individuale nel determinare se la malattia si manifesti o no a livello clinico, con quale gravità, e se la risposta a livello subclinico o l'esito di un trattamento possano costituire delle prove dell'avvenuta infezione e del ruolo causale di un agente anche in assenza della possibilità di identificarlo. Ma, soprattutto, sono introdotti, a partire dagli anni Cinquanta, dei criteri epidemiologici, ovvero le correlazioni statistiche basate su dati osservativi controllati. Più di recente, con l'avvento della genetica molecolare, la ricerca microbiologica si è concentrata sull'identificazione dei determinanti genetici della virulenza individuale che rende un microrganismo patogeno, fino ad arrivare alla recente riformulazione dei postulati di Koch che utilizza l'identificazione e la comparazione delle sequenze nucleotidiche degli agenti patogeni.

Una nuova tassonomia microbica

I batteriologi tedeschi, dalla fine degli anni Settanta dell'Ottocento in poi, lasciano da parte qualsiasi concetto generico di batteri e si concentrano sulle diverse specie batteriche. I vecchi criteri tassonomici, che si basavano su pochi caratteri biochimici, dovevano permettere di distinguere tra specie morfologicamente identiche e avevano l'obiettivo di ridurre la molteplicità delle forme di vita allo stesso ordine. La nuova batteriologia, legata anche ai problemi di sanità pubblica, si prefigge invece di riconoscere gli organismi responsabili delle malattie infettive e di differenziare questi microrganismi pericolosi dai

saprofiti, morfologicamente simili, ma innocui. Nel 1909 Orla Jensen pubblica un sistema di classificazione basato principalmente sulle attività metaboliche dei batteri. La stessa strategia classificatoria viene usata tra il 1917 e il 1920 dal Committee on Characterization and Classification of Bacteria, istituito dalla Society of American Bacteriologists, per la compilazione del Bergey's Manual of Determinative Bacteriology, dal nome del presidente del comitato, David Hendricks Bergey; questo testo rimane il più famoso dei libri moderni sulla classificazione batteriologica. Sempre in questi anni, grazie allo studio dei processi di ossidazione biologica e all'identificazione di numerosi enzimi deidrogenati, si dimostra l'unità essenziale sottostante all'apparente diversità dei percorsi metabolici dei microbi. Nel 1924 Albert Klujer scopre che, nonostante le diverse attività metaboliche e combinazioni di enzimi e coenzimi, a livello del metabolismo energetico fondamentale la termodinamica è comune.

Negli anni Quaranta del Novecento viene applicata la genetica ai batteri. Diversi microrganismi vengono presi come modello e, utilizzando nuove tecniche biochimiche, nei decenni successivi si arrivano a scoprire le basi molecolari dell'ereditarietà, il meccanismo della sintesi proteica e quindi la possibilità di ingegnerizzare il DNA e le cellule. Le conoscenze relative al controllo dell'espressione genica emergono principalmente da esperimenti storici realizzati su procarioti o virus. Probabilmente nessun altro organismo vivente è stato studiato quanto*Escherichia coli*: utilizzato in quanto è facile da crescere, possiede un piccolo cromosoma e, in condizioni ottimali di temperatura e nutrienti, raddoppia ogni 15-20 minuti, producendo in poche ore miliardi di cellule identiche. Inoltre i microrganismi sono stati anche utilizzati come modelli di laboratorio per studiare il trasferimento di materiale genetico tra cellule microbiche. Nonostante i procarioti non si riproducano sessualmente, essi possono trasferire materiale genetico attraverso diversi meccanismi, come la trasformazione (cattura di DNA nudo), la transduzione (trasferimenti di DNA da una cellula all'altra attraverso un batteriofago) e la coniugazione (trasferimento diretto di DNA tra due cellule).

La ricerca microbiologica si è enormemente specializzata proprio a causa dei diversi microrganismi oggetto del suo studio. Ad esempio, i batteri non hanno un nucleo racchiuso in una membrana ben strutturata, e perciò sono detti procarioti, mentre funghi, alghe e protozoi sono eucarioti in quanto possiedono un nucleo; a loro volta i virus non sono né procarioti né eucarioti, ma parassiti intracelluari il cui materiale ereditario può essere sia DNA sia RNA. Quindi, uno dei problemi che la ricerca microbiologica ha cercato di risolvere riguarda la collocazione nel quadro dell'evoluzione biologica, dei procarioti rispetto agli eucarioti. Negli ultimi vent'anni del Novecento, grazie allo sviluppo delle tecniche molecolari e alla scoperta che alcuni procarioti non sono poi così diversi dagli eucarioti, è venuta meno larigida separazione tra procarioti ed eucarioti. Così nel 1981 Carl Woese propone di classificare tutti gli organismi in tre regni distinti, Archea, Bacteria ed Eukarya, sulla base delle sequenze di RNA ribosomiale, uniche per ciascun regno, su caratteristiche come la composizione della parete cellulare e della membrana plasmatica, sui meccanismi di sintesi proteica e sulla complessità delle RNA polimerasi.

I macroparassiti

L'uomo è stato infettato da circa 300 specie di elminti e più di 70 specie di protozoi. Lo studio dei cicli di vita e dei meccanismi di trasmissione dei macroparassiti hanno fatto luce sulle complesse dinamiche ecologiche e coevolutive che caratterizzano i rapporti tra la specie umana e i parassiti. L'anatomia degli elminti che infestano l'uomo, in alcuni casi

direttamente osservati sin dall'Antichità, fu studiata solo nel XVII secolo e trovò in Francesco Redi uno dei massimi esponenti. Nel 1862 viene dimostrato da Casimir Joseph Devaine, e poi da Giovanni Battista Grassi, che un'importantissima classe di vermi parassiti come gli Ascaridi, ma anche altri nematodi, si trasmettono con il passaggio delle uova. Si arriva poi alla dimostrazione, da parte di Edoardo Perroncito che studia i minatori che costruiscono la galleria del San Gottardo, che il nematode*Anchilostoma duodenalis*è la causa dell'"anemia dei minatori", conosciuta sin dall'Antichità. Nel corso dell'Ottocento viene anche descritto il ciclo di vita di*Dracunculus medinensis*, l'agente della malattia parassitaria probabilmente conosciuto da più tempo: una tappa fondamentale nella storia della medicina è stata la scoperta da parte di Patrick Manson del ciclo di vita delle filarie. Basandosi sulle osservazioni che avevano dimostrato come il ciclo di vita di D.*medinensis*dipendeva da un ospite intermedio dei piccoli crostacei (copepodi), ipotizza che la presenza di micro filarie nel sangue sia dell'uomo e sia del cane sia dovuta a un insetto ematofago. Nel 1878 descrive il parassita nello stomaco della zanzara, dimostrando così per la prima volta che un insetto può trasmettere un parassita, ma si sbaglia pensando che la trasmissione avvenga bevendo acqua inquinata dalla presenza di zanzare morte infette. Nel 1900 George Carlmichael Low dimostra la presenza di microfilarie nella proboscide dell'insetto vettore. Un'altra malattia parassitaria umana causata da un protozoo, che ha influenzato significativamente la storia della medicina è la malaria, di cui si parla in un capitolo a parte.

Ulteriori sviluppi fondamentali delle conoscenze sui macroparassiti hanno riguardato le descrizioni dei cicli di vita degli schistosomi, avvenute nei primi decenni del Novecento, quindi la scoperta dell'eziologia delle malattie del sonno dei bovini e degli uomini in alcune zone africane, dovuta all'infezione da tripanosomi trasmessi dalla mosca tze tze. L'eziologia e il meccanismo di trasmissione della tripanosomiasi del bestiame è stabilita da David Bruce nel 1894, mentre quella umana da Everett Dutton nel 1902. La storia della parassitologia annovera diverse altre importanti scoperte, tra cui quelle di Carlos Chagas, che tra il 1907 e il 1912 stabilisce l'eziologia e il meccanismo di trasmissione della tripanosomiasi sudamericana, che porta anche il suo nome (malattia di Chagas), e l'eziologia del kala azar o leishmaniosi, il cui agente viene scoperto indipendentemente nel 1900 da William Leishman e Charles Donovan, e la cui trasmissione a mezzo della puntura dei flebotomi sarà poi stabilita nel 1921 dai fratelli Edmond ed Etienne Sergent.

I virus

Procedendo verso il basso nella scala della complessità biologica degli organismi microscopici di interesse scientifico e medico, troviamo i virus. Il termine latino*virus*, usato da scrittori e medici romani con il significato di "liquido melmoso" o di "veleno" sia in senso figurativo che non, è utilizzato da Louis Pasteur come sinonimo di microbo. Solo dalla fine degli anni Novanta dell'Ottocento si comincia a immaginare una natura particolare per i virus. Nel 1892 Dimitri Ivanovsky conduce alcuni studi sull'agente responsabile del mosaico del tabacco (TMV) che prende il suo nome dal fatto che causa il formarsi di macchie sulle foglie di alcune specie di piante, tra cui*Nicotiana*. Nel 1897 Friedrich Loeffler e Paul Frosch si occupano della trasmissione dell'afta epizootica per mezzo di un siero passato attraverso un filtro capace di trattenere i più piccoli batteri conosciuti. Tuttavia entrambi i gruppi di ricerca non riescono a isolare nessun agente microbico responsabile delle malattie. Nel 1898 il botanico olandese Martinus Willem Beijerinck riproduce le osservazioni di Ivanovsky concludendo che il fluido stesso causa l'infezione, e parla di*contagium vivum fluidum*. Nonostante ciò, la spiegazione microbica

continua a prevalere fino ai primi due decenni del Novecento; emerge intanto il concetto, e quindi se ne riconosce l'esistenza, dei virus filtrabili, un gruppo di microbi accomunati da tre caratteristiche: non sono trattenuti da filtri batteriologici, non sono visibili al microscopio ottico, non sono in grado di crescere su terreni artificiali.

Anche se nell'ambito di ricerche condotte fin dal 1908 viene derivata, da parte di Francis Peyton Rous, una prima ipotesi virale sull'eziologia del cancro, è solo grazie allo studio dei batteriofagi (o fagi), un gruppo eterogeneo di virus che invadono specificamente le cellule batteriche, che emerge in maniera definitiva la diversa natura dei virus rispetto ai batteri.

Mentre il pianeta si appresta ad affrontare forse la più grave pandemia virale, cioè l'influenza spagnola del 1918, alcuni microbiologi francesi riescono a ricondurre la causa della malattia a un virus filtrabile e a trasmettere con il filtrato la malattia ad animali. Frederick Twort nel 1915 a Londra e Felix d'Hérelle nel 1917 a Parigi scoprono un fattore filtrabile, in grado di autoriprodursi in un ambiente batterico e distruggere il proprio ospite. Presto viene constatato che esistono dei batteri detti*lisogeni*, capaci cioè di produrre al loro interno batteriofagi anche in assenza di precedenti infezioni: nel 1921 Jules Bordet, direttore dell'Istituto Pasteur di Bruxelles, e Mihai Ciuca, nel corso degli studi sull'autolisi microbica su una colonia di*Bacterium coli*, osservano che il principio litico porta alla distruzione della maggior parte della colonia; si salvano solo alcuni microbi, capaci poi di riprodursi e passare lo stesso potere autolitico sia ai loro discendenti sia ai batteri normali con i quali vengono messi a contatto. Nello stesso anno anche d'Hérelle s'imbatte nell'identico fenomeno lavorando con la*Salmonella dyssenteriae*e interpreta il rapporto tra fago e batterio come un esempio di simbiosi.

Max Schlesinger, nel 1934, osserva che i batteriofagi sono composti per metà da proteine e per metà da acidi nucleici, scoperta di cui se ne riconoscerà l'importanza solo una ventina di anni dopo, quando si capirà il ruolo fondamentale degli acidi nucleici nell'ereditarietà e nella regolazione cellulare. Solo intorno agli anni Quaranta, grazie al microscopio elettronico, diventa possibile vedere le particelle virali e quindi indirizzare la classificazione dei virus sulla base della loro struttura.

Dopo la prima coltivazione del virus dell'influenza su uova di pollo fertilizzate, e la coltivazione nel 1937 da parte di Max Theiler del virus della febbre gialla su uova di pollo, per ricavare un vaccino attenuato, nel 1949 John Enders, Thomas Weller e Frederick Robbins mettono a punto la tecnica per coltivare il virus della poliomielite su cellule embrionali umane. La tecnologia della coltivazione*in vitro*rende possibile anche coltivare i virus infettando le cellule, diagnosticare le malattie virali, identificando la presenza di virus attraverso gli effetti citopatici e la sieropositività, e sviluppare vaccini contro le stesse malattie virali. Nel 1955 Albert Sabin svilupperà così il primo vaccino antipolio con virus ucciso. Nel 1952 Renato Dulbecco, che precedentemente aveva maturato esperienza nello studio dei virus partecipando al cosiddetto Gruppo del Fago, applica alla misurazione dei virus animali la tecnica delle placche di lisi, attraverso la quale è possibile effettuare la ricerca quantitativa delle particelle fagiche: ogni placca, infatti, corrisponde a un insieme visibile di cellule morte e quindi a una particella di fago infettivo. I risultati delle ricerche dimostrano che – come egli stesso scriverà – "il conteggio delle placche è una tecnica di analisi molto efficace" e definiscono un concetto elementare sull'azione dei virus animali: "l'infezione di un embrione è prodotta da una particella di virus". Nel corso del decennio, Dulbecco sfrutta la stessa tecnica per osservare la crescita intracellulare del virus della

polio, il suo rilascio da parte delle cellule infettate, le sue proprietà genetiche e la sua inattivazione da parte degli anticorpi. Sviluppando le ricerche di Dulbecco, nel 1965 Howard Temin descrive il primo retrovirus, cioè un virus a RNA in grado di inserire il proprio genoma sotto forma di DNA nel genoma dell'ospite. Nel 1970 Temin e David Baltimore scoprono l'enzima trascrittasi inversa, che consente ai retrovirus di tradurre il loro RNA in DNA. Il primo retrovirus che infetta l'uomo viene scoperto da Robert Gallo nel 1964. Intanto, nel 1963 Baruch Blumberg ha scoperto il virus dell'epatite B, mentre il virus dell'epatite C viene identificato con la tecnica della clonazione molecolare nel 1987. Per il virus dell'epatite B viene messo a punto un vaccino, disponibile dal 1981, mentre l'introduzione dei testi per rilevare il virus dell'epatite C riduce drammaticamente l'incidenza delle epatiti post-trasfusionali. Nel 1987 Harald zur Hausen mostra che due ceppi del*Human Papilloma Virus*causano la maggior parte dei casi di cancro della cervice uterina, e vengono quindi sviluppati due vaccini nel 2006 per prevenire questo tumore.

Dagli anni Settanta del Novecento lo studio dei virus viene rivoluzionato dalle possibilità offerte dalla ingegneria genetica che permettono di caratterizzare la composizione, cioè la sequenza e la funzione degli acidi nucleici e delle proteine virali. Sfruttando i progressi della cristallografia a raggi X si scopre la struttura dei virus più piccoli e grazie agli strumenti forniti dalla biologia cellulare e dalla biochimica si arriva a capire in che modo i virus utilizzano la cellula ospite per sintetizzare gli acidi nucleici e le proteine virali.

I prioni

Una novità importante nel panorama della microbiologia è stata la scoperta dei prioni. Il termine prione significa proteina infettiva (*proteinaceus infectious particle*), e viene coniato nel 1981 dal neurologo e biochimico Stanley Prusiner con lo scopo di definire l'ipotetico fattore, una proteina prionica (PrP), in grado di spiegare il fatto che l'infettività della scrapie (una malattia neurodegenerativa mortale delle pecore) che può essere diminuita da procedure che idrolizzano o modificano le proteine, resiste a tutti i trattamenti atti ad alterare gli acidi nucleici. Il prione e le malattie neurodegenerative causate da prioni, conosciute anche come encefalopatie spongiformi trasmissibili (TSEs,*transmissible subacute spongiform encephalopathies*) e di cui fanno parte, oltre alla scrapie, il kuru, la malattia di Creutzfeldt-Jacob e l'encefalopatia spongiforme bovina (BSE,*bovine spongiform encephalopathy*o morbo della mucca pazza) introducono in biologia e medicina casistiche contrarie alla tradizione precedente: ad esempio l'esistenza di una particella infettiva priva di acidi nucleici; la possibilità che una malattia possa trasmettersi sia infettivamente, sia manifestarsi per mutazioni ereditarie, sia sporadicamente; la presenza di una proteina la cui conformazione non è determinata in modo univoco dalla sua sequenza amminoacidica.

Se da almeno due secoli la scrapie è endemica in Gran Bretagna, solo nel corso degli anni Trenta del Novecento viene osservata l'elevata incidenza in alcune famiglie inglesi della malattia di Creutzfeldt-Jacob (CJD). Nel 1939 si scopre che la scrapie è trasmissibile in condizioni sperimentali, nel 1968 che si possono infettare gli scimpanzé con la CJD mediante inoculazione intracerebrale, e nel frattempo si ha la dimostrazione che altre degenerazioni spongiformi del cervello, in particolare il kuru degli indigeni degli altipiani della Nuova Guinea, sono trasmissibili. Gli agenti infettivi responsabili della scrapie e del kuru vengono chiamati*lentivirus*(*slow virus*) per la loro lunga incubazione. Si dimostrano estremamente resistenti all'inattivazione con radiazioni UV e ionizzanti e al trattamento

con formalina. Così su di essi vengono formulate numerose ipotesi, spesso in contrasto con la conoscenza scientifica antecedente. Fra queste, quella proposta nel 1967 da John Stanley Griffith, matematico del Berdford College di Londra, risulta essere l'unica credibile: lo studioso infatti ipotizza che l'agente causale della scrapie e malattie affini possa essere una proteina. Tale teoria anticipa quella che poi si sarebbe scoperta essere la vera natura di questi agenti.

La proteina prionica, infatti, sarà caratterizzata biochimicamente dallo stesso Stanley Prusiner nel 1982. Egli riesce a isolare una proteina associata alla scrapie, alla CJD, al kuru e alle altre patologie neurodegenerative spongiformi che invece non risulta essere presente nel caso delle altre malattie neurodegenerative, come la malattia di Alzheimer, il morbo di Parkinson ecc.: parzialmente resistente alla digestione con proteasi, pare essere il costituente fondamentale se non l'unico, dell'agente infettivo di tali malattie.

Dopo un iniziale scetticismo nei riguardi dell'ipotesi dei prioni e visti i dati sperimentali, gli studi che cercavano di dare una base virale alle patologie da prioni sono diventati irrilevanti. Nondimeno continuano a esserci ricercatori che non credono ai prioni. E tale atteggiamento persiste nonostante l'assegnazione del premio Nobel a Prusiner nel 1997.

Nel 1986 Charles Weissmann, utilizzando le sequenze amminoacidiche parziali della PrP, clona il DNA complementare (cDNA), ossia il filamento di DNA ottenuto artificialmente come copia complementare di una molecola di mRNA, e ne ricava il gene codificante; si scopre che la proteina prionica viene codificata da un gene umano, il Prnp, in due forme diverse: la PrPC (Proteina Prionica Cellulare) la forma normale, e la PrPSc (Proteina Prionica Scrapie), specifica della malattia resistente alla proteasi. Nel 1989 si scopre quindi che una mutazione del gene PrP è geneticamente associata allo sviluppo familiare di una malattia da prioni. Così viene creato un animale transgenico altamente suscettibile ai prioni, capace di dimostrare che l'espressione di un gene PrP esterno è in grado di abolire la barriera di specie. Viene anche creato un topo mancante del gene PrP, che risulterà essere resistente all'infezione da prioni. Un'ulteriore conferma arriva nel 1993, quando si dimostra che l'ablazione genetica di Prnp protegge i topi dalla scrapie sperimentale. L'identificazione del gene per la proteina prionica cellulare (PrPC) consente di stabilire che è associato a un locus che controlla il tempo di incubazione della malattia. Grazie alle sonde di cDNA si arriva alla conclusione che il gene per la PrP si trova espresso in modo costitutivo nel cervello di adulti non infettati.

Questi studi confermano che PrP svolge un ruolo centrale nella trasmissione e nella patogenesi della malattia da prioni e suggeriscono la possibilità di sviluppare un sistema per silenziare il gene per la proteina prionica, così da prevenire le infezioni prioniche negli animali da allevamento. La ricerca sui prioni mira anche a trovare dei potenziali trattamenti, cioè metodi e fattori in grado di denaturarli e disattivarli o di diagnosticarne la presenza nella fase presintomatica delle malattie.

Malaria, malariologia e genetica umana in Italia: una storia virtuosa

di Gilberto Corbellini

All'indomani dell'unificazione dell'Italia, la malaria è una delle più importanti cause di morte nel paese: uccide almeno 20 mila persone ogni anno, secondo la prima statistica sanitaria del 1887. Verosimilmente il numero di morti è anche superiore poiché i rilevamenti statistici riguardano solo i centri con più di 15 mila abitanti. Se si tiene conto che è già disponibile un rimedio specifico, quale la chinina, per cui il rischio di morte è comunque basso, e che la popolazione italiana in quegli anni oscilla intorno ai 30 milioni di abitanti si ha intuitivamente un'idea della gravità del problema. Dal tasso di mortalità si può stimare che ogni anno oltre 2 milioni di persone si ammalano di malaria. La malattia è distribuita in modo tale che la malaria grave (da*Plasmodium falciparum*) infierisce soprattutto al centro-sud e nelle isole, mentre al nord prevale la malaria lieve (da*Plasmodium vivax*). I costi economici sono ingenti. Ancora nel 1900 si calcolano 2 milioni di ettari di terreno incolti e una parte ancora maggiore mal coltivata a causa della malaria, che colpisce pesantemente i lavoratori agricoli, soprattutto al sud, incidendo considerevolmente sulla mortalità infantile.

Tra il 1880 e il 1898 vengono caratterizzate le specie parassitarie responsabili delle diverse forme cliniche e dimostrato il meccanismo di trasmissione mediante la puntura delle zanzare del genere*Anopheles*. In questa fase il contributo italiano è determinante. Il parassita malarico viene descritto per la prima volta da Alphonse Laveran nel 1880, e il primo a osservare l'agente della malaria all'interno delle zanzare è Ronald Ross, nel 1897. Tuttavia, tra i protagonisti delle scoperte e degli studi sperimentali e clinici che segnano la fondazione scientifica della malariologia spiccano i nomi degli italiani Camillo Golgi, Angelo Celli, Ettore Marchiafava, Amico Bignami, Giuseppe Bastianelli e Giovanni Battista Grassi. Angelo Celli ed Ettore Marchiafava contribuiscono a definire la parassitologia degli agenti malarici. Gli studi di Camillo Golgi sul ciclo di sviluppo dei plasmodi che causano le febbri terzana benigna e quartana (*Plasmodium malariae*), condotti nel 1885-86, dimostrano il rapporto tra la comparsa intermittente della febbre e il momento in cui avviene la rottura dei globuli rossi e il parassita viene liberato nel sangue, e che specie diverse di plasmodi sono responsabili delle differenti manifestazioni cliniche della malattia. Giovanni Battista Grassi, Amico Bignami e Giuseppe Bastianelli dimostrano, nella seconda metà del 1898, che il parassita della malaria umana viene trasmesso dalle zanzare del genere*Anopheles*. La scoperta segna la nascita della scienza malariologica, creando altresì le condizioni per rendere più efficace la lotta contro la malaria.

La scoperta del meccanismo di trasmissione dell'infezione indirizza i malariologi a sperimentare misure preventive in grado di impedire il contatto fra la zanzara e l'uomo mediante protezioni meccaniche (sia allo scopo di evitare che le zanzare infettanti diffondano il parassita, sia per evitare che le zanzare possano infettarsi pungendo una persona malarica). Si comincia anche a concepire la possibilità di distruggere le zanzare nei diversi ambienti in cui si svolge il loro ciclo di sviluppo, o in cui si sono adattate a svernare o a ricercare il pasto di sangue umano. Inoltre, sulla base di considerazioni ecologiche ed economiche, viene rilanciata la lotta farmacologica in quanto se si curano con la chinina i soggetti malarici o si previene l'infezione si eliminano i serbatoi di parassiti da cui le

zanzare possono attingere, e quindi la malaria. Naturalmente si ingenera subito la speranza di trovare qualche sistema di profilassi immunitaria, e già alla fine dell'Ottocento, ma in modo sistematico nel corso degli anni Trenta e durante la seconda guerra mondiale vengono effettuati, senza successo, diversi tentativi per ottenere un siero o un vaccino contro la malaria.

Nei primi due decenni del Novecento prevale in Italia la strategia della "chininizzazione", favorita dall'emanazione di una serie di dispositivi legislativi (le leggi per il "chinino di Stato") che tra il 1900 e il 1907 istituiscono la vendita dei sali di chinina preparati dallo Stato a prezzo fisso e conveniente anche negli spacci di sali e tabacchi, nonché la distribuzione a prezzi di favore a enti pubblici e privati, o la fornitura gratuita, soprattutto attraverso associazioni filantropiche, ai coloni, agli operai e a tutti i poveri. La legislazione antimalarica italiana, internazionalmente riconosciuta come la più avanzata, e che è valida grazie al fatto che diversi malariologi, patologi e igienisti siedono nel Parlamento, promuove anche interventi di bonifica idraulica e agricola nelle zone malariche. Al di là delle polemiche che si sviluppano sulla reale efficacia della "chininizzazione", in pochi anni il consumo annuale di chinino raggiunge i 24 mila chilogrammi e i morti per malaria in Italia si riducono già nel 1914 a 2045 (mentre la morbilità è passata dai 323.312 casi ancora nel 1905 a 129.482 nel 1914).

La Grande Guerra determina l'interruzione degli interventi di lotta antimalarica e crea le condizioni per una gravissima ripresa dell'infezione malarica in Italia, a seguito dei movimenti di popolazioni con circolazione di persone infette e distruzione o mancata manutenzione delle opere di bonifica. Gli anni dell'immediato dopoguerra vedono però anche una lenta ripresa degli studi malariologici, prevalentemente indirizzati allo sviluppo e alla verifica dei metodi di lotta diretti contro il vettore e allo studio dei protocolli terapeutici con il chinino e i primi derivati di sintesi.

Nel 1924 Domenico Falleroni descrive, sulla base di differenze nella forma e disposizione delle uova deposte dalle zanzare, l'esistenza di diverse specie di zanzare*Anopheles*praticamente indistinguibili allo stadio adulto, ma che risulteranno caratterizzate da predisposizioni zoofile o antropofile più o meno accentuate. Questa scoperta consente di spiegare diversi paradossi epidemiologici riguardanti l'andamento stagionale, nonché la diffusione e la regressione della malaria in Europa. Il rilancio della malariologia italiana è favorito anche dalla scelta del regime fascista di investire politicamente ed economicamente nella lotta contro la malaria. Nel 1925, nell'ambito di una collaborazione fra il Governo italiano e la Rockefeller Foundation viene creata, sotto la direzione di Alberto Missiroli, la Stazione Sperimentale per la Lotta Antimalarica che intraprende come primo progetto lo studio dell'efficacia delle misure antilarvali in alcune zone a endemia malarica in Sardegna. Sempre nel 1925 viene organizzato a Roma, sotto la direzione di Ettore Marchiafava, il primo Congresso internazionale sulla Malaria, nell'ambito del quale si approva la proposta di creare in Italia un Istituto di Malariologia per promuovere la ricerca e la formazione. Sotto gli auspici della Commissione Malaria della Società delle Nazioni viene istituita nel 1927 la Scuola Superiore di Malariologia, che organizza corsi per la formazione sia teorica sia pratica dei malariologi. Sulla base dell'esperienza della Scuola, nasce nel 1933-34 l'Istituto Superiore di Malariologia "E. Marchiafava", che opera a livello internazionale sino al 1967, quando viene soppresso come ente inutile.

Tra il 1928 e il 1933 la legislazione antimalarica italiana va incontro a importanti

sviluppi, con la promulgazione della legge per la bonifica integrale (legge Mussolini) che stanzia 7 miliardi in 14 anni per “redimere” le terre malariche e poi con la legge 22 giugno 1933 che coordina e integra le norme dirette a diminuire le cause della malaria e istituisce i Comitati Provinciali Antimalarici. Alle soglie della seconda guerra mondiale la diffusione della malaria in Italia è stata notevolmente ridotta grazie alle grandi bonifiche, che interessano soprattutto l’Agro Pontino, e ai miglioramenti delle condizioni igienico-abitative dei lavoratori agricoli. Nel 1939 si contano “solo” 627 morti e 55.453 malati. Ma ancora una volta la guerra aggrava la situazione. Diverse epidemie scoppiano nel 1944 e nel 1945, soprattutto in zone dove i tedeschi in ritirata hanno intenzionalmente sabotato gli impianti di bonifica per rallentare l’avanzata degli alleati.

Con l’arrivo delle truppe americane giunge in Italia anche il DDT, che è stato sintetizzato chimicamente nel 1874, e la cui azione insetticida per contatto è stata dimostrata nel 1939 dal chimico svizzero Paul Hermann Müller. Gli americani lo introducono per controllare un’epidemia di tifo esantematico, trasmesso dai pidocchi, scoppiata prima dell’ingresso degli alleati a Napoli nel settembre del 1943. Nella primavera del 1944 la Commissione Sanitaria Americana pensa che il DDT possa essere utilizzato anche per mettere sotto controllo la recrudescenza della malaria che è in corso nelle zone a nord di Napoli, e nel maggio del 1944 viene avviato un esperimento in una vasta area nei dintorni di Castel Volturno, che dimostra l’efficacia del DDT nel ridurre la densità anofelica. Le successive esperienze nel delta del Tevere e, nella seconda metà di giugno del 1945, nella piana di Fondi, confermano l’efficacia dell’insetticida per il controllo della malaria.

All’inizio del 1946 il malariologo Alberto Missiroli annuncia un piano quinquennale da attuarsi in tutte le zone malariche italiane, basato su spruzzamenti intradomestici di DDT alla dose di 2 gr per mq, che viene coordinato dall’Alto Commissariato per l’Igiene e la Sanità. Tale intervento si dimostra risolutivo per l’interruzione della trasmissione dell’infezione, diventando un modello per la lotta antimalarica in altre parti del mondo. Particolare rilievo internazionale assumono la campagna antimalarica in provincia di Latina, il successo ottenuto nel contrastare una grave epidemia di malaria a Cassino nel 1946, e l’imponente piano di lotta anti-anofelica coordinato in Sardegna dalla Rockfeller Foundation dal 1946 al 1950. Nel 1948 si interrompe la mortalità per malaria in Italia. La malaria grave (terzana maligna) scompare definitivamente dal nostro Paese nel 1952, e dieci anni dopo viene sradicata anche la malaria lieve (terzana benigna).

Nel secondo dopoguerra, la ricerca malariologica italiana ha concorso efficacemente alle ricerche e alle azioni volte a ridurre l’impatto dell’infezione anche nelle fasce tropicali del pianeta. Nel 1955 l’Organizzazione Mondiale della Sanità lancia una campagna di eradicazione della malaria, lasciandosi illudere dai successi ottenuti nelle zone temprate, e che viene abbandonata alla fine degli Sessanta. Nel frattempo si cominciano a comprendere le differenze ecologiche tra la malaria delle zone temperate e quella tropicale. Un importante contributo a queste conoscenze è venuto dall’entomologo e malariologo italiano Mario Coluzzi.

Nel 1966 Mario Coluzzi dimostra la possibilità di differenziare delle specie criptiche del complesso*Anopheles gambiae*analizzando i bandeggi del cromosoma sessuale. Studiando prima i cromosomi delle ghiandole salivari e poi quelli delle cellule ovariche di zanzare femmine adulte mette a punto la metodologia citogenetica per l’identificazione delle specie del complesso*gambiae*e per caratterizzare le popolazioni di*Anopheles*vettrici di malaria. Coluzzi scopre inoltre che le inversioni cromosomiche caratteristiche delle diverse

specie, in particolare i polimorfismi delle inversioni, possono essere utilizzate anche per studiare le differenze di capacità vettrice a livello intraspecifico. Negli anni dal 1971 al 1977 Mario Coluzzi e Vincenzo Petrarca studiano il polimorfismo delle inversioni cromosomiche nel Distretto di Garki (Nigeria), riscontrando un alto grado di polimorfismo che correlano al fatto che a secondo del tipo di polimorfismo le zanzare preferiscono pungere l'uomo all'interno o fuori dalle abitazioni. Ulteriori ricerche condotte da Coluzzi e collaboratori in Gambia e nel Mali producono nuove scoperte sulle basi entomologiche dell'epidemiologia della malaria, ovvero sui fattori collegati alla biologia e al comportamento delle zanzare, in particolare il grado di antropofilia, che influenzano l'efficacia delle misure di controllo dell'infezione. Le ricerche di Coluzzi hanno altresì consentito di chiarire le origini evolutive dell'ecosistema malarico nell'Africa sub sahariana. I dati citogenetici ed ecologici indicano che la specie altamente antropofila,*Anopheles gambiae s.s.*, ha avuto origine circa 3000 anni fa nella foresta pluviale in virtù delle attività agricole praticate dall'uomo. La disponibilità di un vettore altamente efficiente ha aperto una finestra di opportunità ecologica per i parassiti malarici e consentito la selezione del moderno*Plasmodium falciparum*, a partire da una specie precedente, meno patogena. I dati genomici su*falciparum*e quelli riguardanti le origini delle variazioni genetiche umane che proteggono contro la malaria sono in accordo con questa ipotesi evoluzionistica.

In Italia, e da parte di genetisti italiani, sono anche state condotte fondamentali ricerche sulla natura e l'epidemiologia dei fattori genetici associati alla resistenza alla malaria. Nel 1943 i medici Ezio Silvestroni e Ida Bianco scoprono un'anomalia ematologica ereditaria in persone sane che chiamano "microcitemia", che nel 1947 dimostrano essere il tratto eterozigote di una malattia di cui era già stata intuita l'ereditarietà mendeliana, cioè la talassemia o malattia di Cooley, che esprime il tratto omozigote. Negli stessi anni, 1944-45, negli Stati Uniti, anche William Valentine e James Neel arrivano alle stesse conclusioni. Nel 1948 viene prodotta, da parte di Bianco e Silvestroni, un'accurata mappa della microcitemie in Italia, che rileva in alcune regioni, come Sicilia e Sardegna, un'incidenza di portatori del 20 percento. Parte quindi una campagna, all'inizio condotta in solitudine da Bianco e Silvestroni nella provinca di Ferrara e nelle regioni con un'elevata incidenza di casi di talassemia, per prevenire la nascita di bambini talassemici. Nel 1961 viene creata l'Associazione nazionale per la lotta contro le microcitemie in Italia. Alla base del programma di lotta concepito da Ezio Silvestroni e Ida Bianco c'è lo*screening*genetico della popolazione per identificare gli eterozigoti (portatori di una sola copia del gene difettoso) e la consulenza prematrimoniale allo scopo di prevenire i matrimoni tra queste persone. Parte integrante del programma è l'educazione sanitaria effettuata nelle scuole. I programmi lanciati da Bianco e Silvestroni sono stati i primi interventi sanitari per la prevenzione di malattie genetiche. Nel 1975 viene introdotta da Antonio Cao l'uso della diagnosi prenatale, e lanciato dallo stesso Cao un programma di prevenzione basato su*screening*dei portatori, consulenza genetica e diagnosi prenatale che sradica la beta talassemia dalla Sardegna e diventa un modello per i programmi di prevenzione di malattie autosomiche recessive.

La tradizione italiana di studi sulla talassemia ha registrato importanti contributi anche sul piano delle conoscenze di base, che hanno per esempio riguardato la correlazione positiva tra la frequenza della talassemia e la presenza della malaria grave nelle regioni italiane, e che più in generale hanno contribuito a chiarire il ruolo di*Plasmodium falciparum*come fattore selettivo, il cui impatto sulla mortalità ha stimolato diversi tipi di risposte genetiche in contesti differenti. Nel 1948, nel corso di un convegno organizzato a Pallanza, John Burdon Sanderson Haldane presenta l'ipotesi, circa il ruolo delle malattie, in

modo particolare degli agenti infettivi, come fattori di evoluzione, e discute con Giuseppe Montalenti proprio la possibilità che l'elevata frequenza di talassemia in zone dove ha infierito la malaria possa rappresentare un esempio di tale rapporto. Quella che sarebbe diventata nota come "Ipotesi di Haldane" o "Ipotesi Malaria" viene dimostrata nel 1953 per l'anemia falciforme da Anthony C. Allison, e, per quanto riguarda la talassemia, da un elegante studio condotto in Sardegna da Ruggero Ceppellini.

A metà degli anni Novanta, David Modiano scopre, studiando gli abitanti di un villaggio rurale nei pressi di Ouagadougou (Burkina Faso) caratterizzato da un'intensa trasmissione di*Plasmodium falciparum*durante la stagione delle piogge, che gruppi etnici sottoposti alla stessa intensità di trasmissione differiscono rispetto alla capacità di produrre anticorpi antimalarici e quindi di controllare il numero di parassiti nel sangue. Il villaggio è abitato da tre diversi gruppi etnici e, chi appartiene a uno di questi (Fulani) risulta meno parassitato e con risposte immunologiche più efficaci contro gli antigeni del Plasmodio. Di fatto si tratta della scoperta del primo meccanismo genetico di difesa contro i parassiti malarici che agisce su un intero braccio della risposta immunitaria. Sempre Modiano dimostra nel 2001 che la variante C dell'emoglobina (HbC) procura ai portatori una protezione con*Plasmodium falciparum*allo stato sia di eterozigosi sia di omozigosi.

La chirurgia nell'età della medicina sperimentale

di Maria Conforti

La chirurgia tra Ottocento e Novecento: dall'antisepsi listeriana alla chirurgia endocrina

La chirurgia, per secoli una pratica di cura manuale efficace, benché poco formalizzata e subordinata alla medicina interna, subisce spettacolari mutamenti nel corso dell'Ottocento. Già alla fine del Settecento, specialmente in Scozia e in Francia, i chirurghi si emancipano sul piano della formazione e dello status professionale, ottenendo dapprima la creazione di scuole specializzate e in seguito l'equiparazione ai medici, con cui avrebbero da allora in poi condiviso la formazione universitaria. Tappe essenziali dello sviluppo tecnico e scientifico della chirurgia ottocentesca sono state la scoperta e l'applicazione dell'anestesia (a partire dagli anni Quaranta del secolo) e l'introduzione di procedure volte a realizzare l'antisepsi (la disinfezione di oggetti già infetti) e l'asepsi (la sterilizzazione preventiva) nel teatro operatorio – una conquista legata ai nomi dell'ungherese Ignaz Philipp Semmelweis e dello scozzese Joseph Lister. Le scoperte di Louis Pasteur e di Robert Koch avrebbero poi confermato l'esattezza delle intuizioni del primo e delle scoperte del secondo.

Alla fine dell'Ottocento la chirurgia si presenta al grande pubblico come una parte della medicina in rapido avanzamento tecnico. I chirurghi più avvertiti tengono conto dei risultati della ricerca medica sperimentale, in particolare di quelli relativi alla fisiologia, all'anatomia patologica e alla microbiologia, e iniziano a utilizzare la statistica ai fini del controllo e della comunicazione dei risultati clinici ottenuti. La scoperta e l'applicazione alla medicina di nuovi importanti mezzi di indagine diagnostica – tra i quali le tecniche radiografiche – coadiuvano il lavoro del chirurgo.

La necessità della cooperazione tra chirurghi, anestesisti e personale paramedico ha portato, nel corso della prima metà del Novecento, al superamento della figura del chirurgo-demiurgo, brillante detentore di un talento personale non trasmissibile, a favore del lavoro di squadra e della formalizzazione del gesto chirurgico in procedure ripetibili, che possono diventare oggetto di apprendimento. L'ospedale è stato lo spazio privilegiato di questa trasformazione, segnata dal tramonto del chirurgo generalista a favore della specializzazione nei diversi settori determinati dalla localizzazione dell'organo o degli organi sottoposti a intervento operatorio (neurochirurgia, chirurgia oculistica e otorinolaringoiatrica, del torace e cardiovascolare, dell'addome, ginecologica, urologica, ortopedica, endocrina).

La principale novità teorico-scientifica della chirurgia del Novecento rispetto a quella dei secoli precedenti è rappresentata dal superamento della concezione localistica della malattia, di cui i chirurghi erano stati i massimi fautori, contribuendo allo sviluppo dell'anatomia patologica; da Giovanni Battista Morgagni a Rudolf Virchow. Il chirurgo si era infatti occupato per secoli dei mali visibili all'esterno del corpo (dalle fratture alle bruciature, dalle malattie della pelle ai "tumori") e anche quando, a fine Ottocento, aveva "conquistato le diverse cavità del corpo" (U. Troehler) aveva continuato a ritenere che il proprio campo d'azione fosse limitato all'estirpazione o alla cura di una patologia localizzata. Nel Novecento si afferma invece l'idea che anche una ferita o un trauma non

possono essere affrontati soltanto sul piano locale, ma vanno visti come attentati all'omeostasi e all'equilibrio metabolico generale dell'organismo, e come attivatori di processi immunitari complessi. Negli ultimi decenni dell'Ottocento, lo svizzero Theodor Kocher, uno dei primi chirurghi a fare uso dell'antisepsi listeriana, e uno dei massimi del suo tempo, scopre che la maggior parte dei pazienti che egli aveva trattato con successo estirpando loro la tiroide sviluppa sintomi di cretinismo e apatia in seguito all'operazione. Nonostante Kocher attribuisca questo esito a danni alla trachea e alla respirazione, si fa strada una riconsiderazione degli effetti a lungo termine e sull'intero organismo delle operazioni chirurgiche.

Nella chirurgia degli ultimi decenni del Novecento l'azione chirurgica va evolvendosi da una concezione incentrata sull'estirpazione della parte o delle parti malate del corpo all'idea di ricostruzione, sostituzione o reimpianto delle parti lese, con la chirurgia dei trapianti al primo posto, anche nella mentalità comune. Anche negli interventi di ablazione o eliminazione di parti lese la tendenza è sempre più frequentemente rivolta – quando possibile – a interventi non invasivi.

Chirurgia di guerra

La guerra ha da sempre rappresentato una drammatica occasione di progresso per la chirurgia, costretta a confrontarsi con le innovazioni nelle armi e nelle ferite o con le patologie da esse provocate, con i problemi di organizzazione dell'intervento sanitario d'urgenza e con le conseguenze a lungo termine dei conflitti. Il chirurgo, non il medico, è di solito chiamato a operare al fronte. La prima guerra mondiale ha contribuito a far chiudere il lungo XIX secolo anche nella chirurgia. Il trattamento delle ferite è stato studiato e migliorato: il francese Alexis Carrel, che nel 1912 riceve il Nobel per le sue tecniche operative sui vasi sanguigni e sui trapianti di pelle e di organi, applica su vasta scala i risultati della batteriologia nella disinfezione e nella cura dei feriti di guerra (metodo di Carrel-Dakin).

La guerra ha indotto anche uno sviluppo della chirurgia plastica e della ricerca sulle ustioni e sul trapianto della cute, oltre che sulle patologie causate dall'uso di gas e altre sostanze tossiche.

Ovviamente un'ampia parte delle ricerche svolte durante le guerre mondiali è stata rivolta alle tecniche di trattamento delle fratture. In Italia la riorganizzazione del servizio sanitario militare durante la prima guerra mondiale e la necessità della cura e del reinserimento dei militari mutilati ha dato notevole impulso allo studio dell'ortopedia: Vittorio Putti è stato attivo a Bologna all'Istituto Rizzoli, uno dei centri di eccellenza della ricerca chirurgica e ortopedica in Italia; Antonio Ceci ha innovato la tecnica della preparazione del moncherino degli arti amputati per far agire la massa muscolare direttamente sulla protesi sostitutiva dell'arto.

La fine della prima guerra mondiale, con la catastrofe dello Stato tedesco, ha contribuito a dislocare la geografia della ricerca in chirurgia, che ha assunto un carattere internazionale, con una preminenza, dal secondo dopoguerra in poi, della chirurgia statunitense.

Evoluzione delle tecniche e della strumentazione

Nei primi decenni del Novecento sono state elaborate tecniche e innovazioni negli strumenti volte a migliorare la condizione del paziente e a evitare lo shock chirurgico, una complicazione molto frequente delle operazioni più complesse. Tra queste vanno ricordate l'attenzione prestata alle condizioni fisiologiche del paziente durante l'operazione, e innovazioni come il tavolo operatorio riscaldato o lo studio sulla posizione del paziente durante l'operazione. Ma è stata l'anestesia che ha avuto il maggiore sviluppo negli anni tra le due guerre: l'introduzione di nuovi narcotici e l'utilizzazione della tecnica dell'intubazione endotracheale hanno consentito operazioni più lunghe e delicate; d'altro canto, lo sviluppo della farmacologia e dell'anestesia per via intramuscolare ed endovenosa ha consentito operazioni locali rapide e sicure.

Negli ultimi decenni lo sviluppo ulterioredelle tecniche diagnostiche non invasive, effettuate con metodi fisici (ecografia, tomografia computerizzata, risonanza magnetica, tomografia a emissione di positroni) o con sonde introdotte nell'organismo (endoscopia, laparoscopia) ha portato a una chirurgia non invasiva, che può essere praticata attraverso piccole incisioni. La laparoscopia è stata inizialmente applicata in ambito ginecologico, poi alle operazioni di colecistectomia. L'innovazione delle tecniche di sutura è stata favorita dall'innovazione farmacologica, come nel caso dei farmaci anticoagulanti.

La media della permanenza ospedaliera postoperatoria è diminuita, consentendo di abbattere i costi per l'assistenza, ma incrementando quelli necessari a mantenere équipe attive per un maggior numero di pazienti. Nel 2002 gli interventi più praticati negli Stati Uniti sono stati quelli cardiovascolari e ostetrico-ginecologici, seguiti dagli interventi per il trattamento delle fratture e dalle colecistectomie.

Operare la mente: la neurochirurgia

Già nei primi anni del secolo il neurochirurgo americano Harvey Cushing sviluppa le principali tecniche operatorie al cervello, in particolare per il trattamento dei tumori intracranici, essendo tra i primi a utilizzare i raggi X a scopo diagnostico. La fama di Cushing, che ha lavorato per quasi tutta la sua carriera all'Università di Yale, ha contribuito alla nascita della neurochirurgia come disciplina autonoma. La neurochirurgia nel Novecento è strettamente legata alle ricerche sulle localizzazioni cerebrali e più in generale allo sviluppo delle neuroscienze. Anche l'anestesia utilizzata in neurochirurgia ha tenuto conto della necessità di avere, in molte operazioni, risposte da un paziente vigile.

Le scoperte sul ruolo del lobo temporale e frontale nel controllo dell'aggressività hanno fatto sperare di poter trattare chirurgicamente i disturbi mentali, conducendo a pratiche non sempre controllate scientificamente e controverse sotto il profilo etico e sociale. Nel 1936 il neurochirurgo e uomo politico portoghese Egas Moniz sperimenta e introduce nella pratica chirurgica l'operazione di leucotomia prefrontale (lobotomia), consistente nella recisione delle connessioni cerebrali tra la regione prefrontale e il resto del cervello, ottenendo nel 1949 il premio Nobel. La procedura è stata ripresa in tutto il mondo e in particolare negli Stati Uniti, dove Walter Freeman ha operato negli anni Quaranta e nei primi Cinquanta migliaia di pazienti con una tecnica operatoria semplificata. La lobotomia è considerata una cura miracolosa per alcune psicosi, in particolare per la schizofrenia, per le quali non esiste trattamento farmacologico almeno fino alla scoperta della clorpromazina (1954) che ha messo fine alla pratica della lobotomia.

Negli stessi anni la neurochirurgia ha compiuto notevoli passi in avanti: lo svedese Lars

Laksell, attivo al Karolinska Institutet di Stoccolma, mette a punto nel 1949 la cornice stereotassica, un apparato che consente di operare con precisione su zone specifiche del cervello servendosi di radiazioni (radiochirurgia) e quindi utilizzando tecniche non invasive, utili specialmente nel trattamento di tumori.

L'attualità: problemi metodologici, etici, professionali

Anche nella valutazione storica dei risultati ottenuti attraverso procedure chirurgiche innovative non è sempre possibile servirsi degli usuali metodi statistici e clinici per stabilire l'efficacia dei trattamenti. Ne è esempio l'analisi retrospettiva sul reale impatto dell'antisepsi listeriana, la cui efficacia nel limitare le morti da amputazione è stata attribuita al miglioramento delle condizioni generali di vita dei pazienti operati piuttosto che alla disinfezione. La discussione recente ha messo in luce la scarsa utilizzazione dei*trial*(test) clinici randomizzati da parte dei chirurghi per verificare l'efficacia delle loro procedure, sia di quelle innovative che di quelle divenute consuete e che potrebbero dover essere comparate con interventi terapeutici alternativi. Si è dimostrato che operazioni ormai divenute standard (la mastectomia totale per il cancro al seno e la colecistectomia laparoscopica) non presentano in realtà vantaggi terapeutici evidenti rispetto ad altre, e hanno continuato a essere applicate in mancanza di una verifica clinica dei risultati ottenuti.

Inoltre è stato dimostrato che per molte tecnologie chirurgiche innovative esiste un problema di curva di apprendimento: a causa delle abilità richieste al chirurgo, nelle prime operazioni effettuate con queste tecniche, i risultati in termini di morbilità e mortalità tendono a essere significativamente peggiori di quelli ottenuti con le stesse tecniche quando siano state apprese e applicate per un certo periodo di tempo. Ciò rende ancora più difficile adottare il trial clinico classico in chirurgia, anche a causa di ulteriori fattori: la difficoltà di ottenere il consenso dei pazienti, di reperire un campione significativo, di applicare la procedura del "doppio cieco". Per ovviare a queste difficoltà, si è proposto di adottare sistemi complessi di raccolta e gestione statistica dei dati sui risultati degli interventi.

Anche i problemi bioetici della chirurgia sono diversi da quelli della medicina clinica e sperimentale. La difficoltà della relazione medico-paziente è accentuata dal fatto che il chirurgo si trova a lavorare spesso in condizioni estreme. Il chirurgo è per definizione chiamato a infliggere una violenza all'organismo del paziente, anche se il fine di questa violenza è la cura. La correlazione tra azione del curante ed efficacia della cura è (ed è sempre stata storicamente) più immediata ed evidente di quella che si ha in altri campi della pratica clinica. Il paziente richiede al chirurgo una maggiore presenza e questi assume un ruolo salvifico più frequentemente rispetto a situazioni di cura. Si accentuano così le responsabilità individuali del chirurgo, ma anche la maggiore necessità di ottenere dal paziente il consenso informato ai trattamenti, benché in molti casi di emergenza sia difficile rispettare il principio di autonomia del paziente. Tra i principali problemi etici legati all'esercizio della chirurgia, oltre alla citata questione circa la sperimentazione e la rilevazione dell'efficacia del trattamento, vi sono quelli legati alle nuove tecnologie relative ai trapianti, alle tecniche riproduttive, alla fine della vita.

La ricerca chirurgica, come altre parti della medicina, ha istituito rapporti ambivalenti, anche se efficaci sul piano dell'innovazione, con l'industria, come dimostrato ad esempio dal caso del trattamento delle fratture. Problemi deontologici ed etici sono inoltre legati

alle particolarità della formazione del chirurgo, cui si richiedono non solo capacità intellettuali e conoscenze, ma anche abilità pratiche e manuali, e allo stesso carattere “di squadra” del lavoro del chirurgo. Uno dei fattori determinanti nella preminenza assunta dalla chirurgia statunitense è probabilmente la riforma dell’educazione medica voluta e attuata nel primo Novecento da Abraham Flexner che fa evolvere la medicina dall’uso erroneo dell’esperienza e delle supposizioni istintive, alle sue moderne basi scientifiche.

Dall’immunità al sistema immunitario

di Gilberto Corbellini

Sin dall’Antichità viene osservata l’immunizzazione naturale a seguito della guarigione spontanea da un’infezione. L’immunità acquisita naturalmente, così come l’immunizzazione artificiale attiva contro il vaiolo, praticata nell’Europa del Settecento attraverso la vaiolizzazione – cioè somministrando l’agente del vaiolo umano – e dal 1796 inoculando il vaiolo vaccino, manifestano chiaramente la proprietà di essere “specifiche”. L’immunizzazione naturale o artificiale, ad esempio contro il vaiolo, immunizza infatti solo da questa malattia infettiva. Tale proprietà richiama l’attenzione di Louis Pasteur, il quale mette in relazione la sua teoria circa l’eziologia microbica delle malattie infettive con il fenomeno dell’acquisizione dell’immunità come conseguenza del contatto con un agente patogeno non letale. Secondo Pasteur l’instaurarsi dell’immunità è dovuto al fatto che il microbo, sviluppandosi all’interno dell’ospite in una forma attenuata, provoca l’esaurimento di “qualche principio” essenziale e quindi rende l’organismo inadatto per la crescita di quel tipo di agente patogeno; nel 1879 Pasteur scopre infatti l’attenuazione dei germi patogeni e la possibilità di utilizzare tali forme meno virulente per l’immunizzazione preventiva.

La nascita dell’immunologia si può tuttavia far risalire alla prima ipotesi che l’immunità costituita sia in realtà una risposta attiva dell’organismo all’invasione di un corpo estraneo. Lo zoopatologo russo Elie Metchnikoff è il primo ad assumere questa prospettiva nello studio dell’immunità. Nel 1884 egli ipotizza che l’immunità sia il risultato dell’attività fagocitica dei leucociti (teoria della fagocitosi), e pone tale attività in relazione con la storia evolutiva ed embriologica di queste cellule.

Alla spiegazione cellulare dell’immunità avanzata da Metchnikoff, negli anni Novanta i batteriologi tedeschi contrappongono un’interpretazione umorale, basata sulla scoperta di fattori solubili del siero sanguigno coinvolti nelle risposte agli agenti patogeni, scoperta resa possibile dallo sviluppo delle tecniche batteriologiche.

Nel 1889 il batteriologo tedesco Hans Büchner descrive la proprietà battericida del sangue, attribuendola alla presenza di un insieme indefinito di sostanze albuminoidi che chiama alessine e che saranno successivamente nominate “complemento”. L’anno seguente, lavorando nel laboratorio di Robert Koch a Berlino, Emil Behring e Shibasaburo Kitasato scoprono che l’organismo, in risposta all’inoculazione di esotossine batteriche, produce delle sostanze in grado di neutralizzare e prevenire selettivamente l’azione dannosa dei veleni e che perciò vengono chiamate antitossine. Behring e Kitasato dimostrano inoltre che la resistenza all’infezione assicurata dalle antitossine può essere trasferita passivamente da un animale all’altro, mediante il siero di un donatore immunizzato che manifesta una proprietà antitossica specifica.

Nel 1891 il componente del siero immune in grado di reagire in modo specifico con le sostanze che ne provocano la formazione viene denominato anticorpo da Paul Ehrlich; e nel 1899 viene introdotto il termine antigene per denotare una sostanza che induce la formazione di anticorpi. La fenomenologia cui danno luogo i sieri immuni reagendo con diversi tipi di antigeni rappresenta l’obiettivo principale delle ricerche sull’immunità nel periodo compreso fra il 1880 e il 1910. La sierologia, nelle sue applicazioni in sieroterapia e

sierodiagnosi, sfrutta la specificità e sensibilità delle reazioni antigene-anticorpo. In ragione del fatto che i metodi di ricerca chimici e chimico-fisici si rivelano particolarmente adeguati allo studio quantitativo e qualitativo delle interazioni antigene-anticorpo, la sierologia provoca la nascita dell'immunochimica, i cui obiettivi vengono definiti nel 1907 da Svante Arrhenius. L'approccio immunochimico, che predomina durante tutta la prima metà del secolo, dimostra che la specificità immunologica è il risultato del riconoscimento stereocomplementare (del tipo chiave-serratura), fra i gruppi atomici dell'antigene e dell'anticorpo. Individua inoltre le forze intermolecolari che intervengono nell'interazione e stabilisce la natura proteica dell'anticorpo, separandolo, mediante l'applicazione dell'elettroforesi, dagli altri componenti del siero. Verso la fine degli anni Cinquanta vengono applicate allo studio dell'anticorpo tecniche biochimiche che consentono al medico americano Gerald Edelman di frammentare la molecola, di descriverne la struttura e quindi di sequenziarla nella sua composizione amminoacidica.

La principale questione teorica con cui si confronta l'immunologia sin dalla scoperta dell'anticorpo è la spiegazione della capacità dei vertebrati di rispondere all'inoculazione di certe sostanze estranee con la produzione di anticorpi in grado di reagire specificamente,*in vivo*e*in vitro*, con il materiale che ne ha provocato la sintesi. Per la maggior parte dei primi immunologi l'ipotesi più plausibile sembra essere l'idea che l'organismo di fatto rielabori il materiale antigenico in modo da trasformarlo nell'anticorpo. Questa teoria, che si ripresenta ripetutamente sino agli anni Venti, viene sempre sperimentalmente confutata. Il medico tedesco Paul Ehrlich, sulla base di alcune idee riguardanti la fisiologia della cellula, suggerirà (1897) un diverso punto di vista, secondo il quale l'anticorpo altro non è che una struttura molecolare con proprietà di recettore, già presente sul protoplasma della cellula con la funzione di catturare i principi nutrizionali. Legandosi a queste strutture molecolari, che Ehrlich chiama catene laterali, l'antigene causa un impedimento della normale fisiologia cellulare e, di conseguenza, determina una sovrapproduzione di catene laterali o anticorpi che vengono immessi nella circolazione sanguigna (teoria delle catene laterali). L'ipotesi di Ehrlich non spiega però le osservazioni di Friedrich Obermayer e Ernst Pick, che nel 1906 provocano risposte specifiche nei confronti di antigeni artificiali. A quel punto il numero degli anticorpi di cui si sarebbe dovuto ammettere la preesistenza in base all'ipotesi di Ehrlich diventa enorme e ciò rende insostenibile, allo stato delle conoscenze, la teoria, almeno dal punto di vista di un principio di economia della natura che predomina nelle biologiche di fine Ottocento. Occorrerà aspettare mezzo secolo perché trovi sostanziale conferma – alla luce della nuova biologia molecolare – l'intuizione di Ehrlich che gli anticorpi preesistono e l'incontro con l'antigene amplifica la sintesi di quelli in grado di interagire specificamente con l'antigene stesso.

Mentre si registrano diversi casi, anche mortali, di reazioni allergiche conseguenti alla sieroterapia antitetanica o antidifterica, i fisiologi francesi Charles Richet e Paul Portier scoprono nel 1902 il fenomeno dell'anafilassi sperimentale, o ipersensibilità immediata dovuta a una successiva inoculazione dell'antigene. All'anafilassi si aggiunge l'osservazione nel 1903 da parte del fisiologo svizzero Maurice Arthus nel corso di esperimenti di immunizzazione, di una reazione infiammatoria caratterizzata da edema, emorragia e necrosi dovuti alla somministrazione di antigene in un animale già in possesso di anticorpi precipitanti verso quell'antigene (fenomeno di Arthus). Fra il 1903 e il 1905 i pediatri austriaci Clemens von Pirquet e Bèla Schick stabiliscono la natura immunitaria della malattia da siero, cioè della reazione di ipersensibilità conseguente all'iniezione di dosi elevate di antigeni estranei, particolarmente degli antisieri utilizzati per l'immunizzazione passiva. Ciò induce von Pirquet a cercare un nuovo termine, allergia intesa come

cambiamento abnorme nella reattività di un individuo a un secondo contatto con un antigene, per superare la contraddizione per cui una reazione difensiva quale quella immunitaria potesse essere alla base delle manifestazioni cliniche dell'ipersensibilità. Von Pirquet ritiene che la malattia da siero e il fenomeno di Arthus siano della medesima natura dell'anafilassi, mentre il processo responsabile dell'anafilassi, come viene stabilito sperimentalmente nel 1911 da Henry Dale, sia la produzione di istamina. Le proprietà immunologiche dei fenomeni allergici diventano ulteriormente chiare quando, nel 1921, Carl Prausnitz e Heinz Küstner riescono a trasferire passivamente, con il siero, l'anafilassi cutanea, cioè la sensibilità di Küstner alle proteine di pesce. La reazione viene subito utilizzata come test diagnostico per rilevare l'ipersensibilità agli alimenti. Nel 1922 Arthur Coca e Robert Cooke propongono la prima classificazione dell'ipersensibilità, distinguendo fra forme normali, che dipendono da variazioni quantitative all'interno delle specie (malattia da siero e dermatite da contatto), e forme anomale, che dipendono da differenze qualitative all'interno delle specie (anafilassi, atopia e allergia da infezione). Con il termine*atopia*essi si riferiscono a quelle forme allergiche, come l'asma e la febbre da fieno, che mostrano una familiarità e in questo modo essi introducono l'idea che una reazione immunitaria, in questo caso anomala, potesse essere geneticamente controllata. Durante gli anni Cinquanta si osserva che l'istamina è contenuta prevalentemente nei mastociti, mentre nel 1966 gli immunologi giapponesi Kimishige e Teruko Ishizaka scoprono l'anticorpo IgE. Gli sviluppi della ricerca hanno dimostrato che le IgE si legano ai mastociti e ai granulociti basofili che rilasciano fattori proinfiammatori come istamina, prostaglandine, leucotrieni e fattori chemiotattici per eosinofili e neutrofili.

Il tramonto dell'immunochimica e la scoperta delle malattie autoimmuni

Fino alla metà degli anni Cinquanta si ritiene valida la legge dell'*horror autotoxicus*, per cui nonostante la scoperta nel 1904 di autoanticorpi responsabili dell'emoglobinuria parossistica a freddo si ritiene che l'organismo eviti naturalmente di reagire immunitariamente contro se stesso. La prima malattia autoimmune indotta involontariamente nell'uomo fu probabilmente l'encefalomielite dovuta alla profilassi con vaccino antirabbico di Pasteur, che in quanto prodotto su tessuto nervoso di coniglio dà luogo a reazioni incrociate con antigeni del tessuto nervoso umano. Benché già nel 1933 sia stata prodotta sperimentalmente l'encefalomielite autoimmune e successivamente sia stata ipotizzata un'eziologia autoimmune per le anemie emolitiche, solo dopo la scoperta della tolleranza immunitaria, – che dimostra la possibilità di evitare il riconoscimento dell'antigene come estraneo – diventa comunque plausibile l'ipotesi che l'incapacità di rispondere ad autocomponenti possa in qualche modo essere aggirata. Nel 1956,Ernst Witebsky e Noel Rose riescono a riprodurre sperimentalmente la tiroidite di Hashimoto con l'iniezione di estratti di tiroide in animali da laboratorio, dimostrando quindi che la risposta autoimmune può essere responsabile di patologie organiche. L'autoimmunità, a partire dagli anni Sessanta, è divenuto un capitolo centrale della ricerca biomedica, e un numero sempre maggiore di patologie cronico-degenerative è stato associato a un'eziologia autoimmune. Le malattie autoimmuni, che interessano tra il 5 e il 7 percento della popolazione e causano spesso malattie croniche debilitanti, vengono suddivise in due categorie: organo-specifiche e sistemiche.

Dopo la prima guerra mondiale la ricerca immunochimica amplia i dati sperimentali sui parametri quantitativi e qualitativi delle reazioni antigene-anticorpo e dimostra, fra altre proprietà, l'eterogeneità degli anticorpi prodotti in risposta a un dato antigene. Tale eterogeneità, che si manifesta attraverso le reazioni incrociate, in cui il siero immune

reagisce anche con antigeni diversi da quello utilizzato per l'immunizzazione, alla luce delle conoscenze biochimiche e fisiologiche della prima metà del nostro secolo, rende ancor meno plausibile l'ipotesi di una preesistenza dell'anticorpo. Gli immunochimici avanzano durante gli anni Trenta alcune ipotesi sul meccanismo di formazione dell'anticorpo, che prevedono un intervento formativo dell'antigene nel processo di costruzione della struttura di riconoscimento anticorpale. Fra i diversi modelli, il più famoso è senz'altro quello proposto da Linus Pauling nel 1940, che dominerà l'immunologia per circa vent'anni. Secondo il chimico americano l'antigene agisce nell'ambiente di formazione dell'anticorpo come uno stampo per determinare la configurazione stereocomplementare della molecola (teoria dello stampo antigenico). Questo modello istruttivo fatica a spiegare quei fenomeni che denunciano una natura biologica, dell'immunità piuttosto che chimica, come per esempio la memoria immunitaria e la tolleranza immunitaria.

Dalla teoria della selezione clonale al network citochinico

Di fronte al fenomeno della tolleranza immunitaria, Frank Macfarlane Burnet comincia a pensare che il problema dell'immunità non vada affrontato domandandosi come l'organismo sia in grado di riconoscere e neutralizzare gli antigeni estranei, ma piuttosto chiedendosi come riesca a evitare di reagire contro i propri costituenti, ovvero a discriminare fra il*self*e il non*self*. Le prime spiegazioni dell'immunità avanzate da Burnet rispecchiano le idee dominanti nell'ambito della microbiologia, per cui si ritiene che fossero le condizioni ambientali a indurre le risposte adattative nelle popolazioni microbiche. Per spiegare gli aspetti adattativi dell'immunità Burnet si ispira inizialmente ad alcune teorie biochimiche sull'adattamento enzimatico, ma nel corso degli anni Quaranta viene dimostrato che i fenomeni di adattamento enzimatico nelle popolazioni batteriche sono il risultato di una selezione darwiniana che opera su mutazioni preesistenti. Di conseguenza, anche la diversità degli anticorpi potrà essere interpretata da Niels Kaj Jerne, nel 1955, secondo un modello selettivo. Jerne torna a ipotizzare, come aveva fatto Ehrlich, la preesistenza di anticorpi con differenti specificità e l'incontro con l'antigene come una selezione operata all'interno di un repertorio anticorpale attivamente prodotto dall'organismo. Nel 1957 Burnet presenta la teoria della selezione clonale, in cui il bersaglio della selezione, invece delle immunoglobuline circolanti, diventano le stesse cellule anticorpopoietiche, che, portando sulla loro superficie le strutture anticorpali, vanno incontro a una proliferazione clonale differenziale in seguito all'incontro con l'antigene. La teoria della selezione clonale non è facilmente accettata e soltanto quegli immunologi in grado di cogliere il significato della rivoluzione scientifica costituita dalla nascita della biologia molecolare si applicano a sviluppare il nuovo modello della formazione dell'anticorpo in tutte le sue implicazioni. Del resto, la teoria della selezione clonale da un lato, e i dati biochimici sulla struttura dell'anticorpo dall'altro, sollevano il problema genetico dei meccanismi molecolari che consentono la produzione dell'enorme repertorio di diversità che la teoria di Burnet assume e che la struttura dell'anticorpo rende di fatto possibile.

Nel 1959 vengono avanzate due ipotesi antitetiche per spiegare l'origine genetica del repertorio anticorpale: Joshua Lederberg propone una teoria basata sulla mutazione somatica a livello dei segmenti polipeptidici dell'anticorpo, mentre David Talmage pensa che tutto il repertorio sia completamente contenuto nel genoma; l'applicazione delle nuove tecnologie biologiche consente a Susumu Tonegawa di dimostrare nel 1974 l'origine somatica della diversità degli anticorpi, quale risultato della ricombinazione di un numero limitato di geni e di processi di mutazione che consentono la produzione di un repertorio

sterminato di anticorpi dotati di differenti specificità.

L'impostazione della teoria della selezione clonale risponde al riemergere dell'interesse, fra i ricercatori, per le basi cellulari dell'immunologia. Diverse osservazioni effettuate nell'ambito della patologia avevano indotto sin dai primi anni del secolo a sospettare che i linfociti fossero cellule anticorpopoietiche: uno studio di Astrid Fagreaus nel 1948 fornisce le prime evidenze controllate del fatto che le plasmacellule, che in seguito risulteranno essere linfociti trasformati a seguito dell'incontro con l'antigene, producono gli anticorpi. La descrizione dell'agammaglobulinemia, nel 1952, da parte di Ogden Bruton inaugura una stagione di studi clinici, patologici e biologici sull'organizzazione anatomo-funzionale e sull'ontogenesi e la filogenesi del sistema linfoide. Nel 1956 si scopre che, negli uccelli, le cellule anticorpopoietiche maturano in un organo linfoide noto come*borsa di Fabrizio*, mentre Jaques Miller e Robert Good dimostrano nei primi anni Sessanta che dalla presenza del timo dipende la capacità dell'animale di produrre le reazioni di ipersensibilità ritardata e il rigetto dei trapianti. Il timo, inoltre, influenza in un modo non del tutto chiaro la formazione di anticorpi. Infatti, negli animali timectomizzati subito dopo la nascita e nei bambini affetti da sindrome di De George (ossia da mancanza congenita del timo), si manifestano livelli normali di cellule anticorpopoietiche, ma la loro risposta agli antigeni appare debole, mentre il trapianto del timo ristabilisce la funzionalità immunitaria. Nella seconda metà degli anni Sessanta viene stabilita la distinzione fra cellule di derivazione timica (*cellule T*) e cellule di derivazione midollare (*cellule B*), dotate di differenti funzioni immunitarie. Gli anni Settanta vedono ulteriori differenziazioni funzionali a livello delle cellule immunocompetenti, ma soprattutto l'emergere dei meccanismi di cooperazione fra le cellule immunocompetenti e dei sistemi di segnalazione basati su fattori solubili noti come citochine, da cui dipende l'attivazione coordinata delle risposte immunitarie. Nel 1963 Baruj Benacerraf scopre che la risposta immunitaria nei confronti di un antigene può essere controllata da un singolo gene autosomico dominante. Dallo studio di questo problema deriva l'approccio agli aspetti regolativi del sistema immunitario che fa riferimento al ruolo delle molecole di istocompatibilità nel coordinare le interazioni cellulari. I geni della risposta immunitaria (*Ir*) scoperti da Benacerraf risultarono essere i geni dell'istocompatibilità e svolgere un ruolo centrale nella cooperazione fra le cellule B e T nella risposta all'antigene esterno. Nel corso degli anni Ottanta risulta che i linfociti T e le molecole di istocompatibilità, codificate dai geni, svolgono un ruolo determinante nell'economia funzionale delle risposte immunitarie. In particolare, l'antigene estraneo che viene riconosciuto dai linfociti T, i quali orchestrano le risposte immunitarie, deve essere presentato da cellule accessorie insieme agli antigeni del*self*. Gli antigeni estranei vengono riconosciuti e quindi attivano una risposta immunitaria in quanto modificano le molecole di istocompatibilità: l'antigene viene rielaborato dalle cellule e presentato sulla loro superficie nel contesto delle molecole di istocompatibilità e i linfociti T riconoscerebbero come estraneo una sorta di*self*alterato.

Negli ultimi decenni è tornata al centro dell'interesse scientifico e clinico l'immunità innata, che è alla base della reazione infiammatoria e che è ritenuta aspecifica. Di fatto l'immunità innata si sta rivelando un complesso meccanismo in grado di rispondere alla combinazione tra antigene e segnali che lo identificano come estraneo o pericoloso, attraverso una classe di recettori (*Toll-like receptors*) evolutivamente conservati e presenti su macrofagi e cellule dendritiche.

Breve storia della vaccinazione

di Gilberto Corbellini

L'immunologia, ovvero lo studio del sistema immunitario, non ha di fatto contribuito allo sviluppo della vaccinazione, il sistema di profilassi delle malattie infettive più spettacolare, tra quelli messi a punto dalla medicina. La vaccinazione, infatti, si sviluppa come pratica empirica molto prima della nascita dell'immunologia, e trova origine nel pensiero magico che ha prodotto anche le credenze omeopatiche, secondo la convinzione che il simile scaccerebbe il simile e che piccole dosi della malattia proteggerebbero contro la malattia nella sua forma grave. Queste ipotesi, del tutto speculative, trovavano in realtà alcune conferme empiriche, per motivi diversi da quello che si credeva, constatando che l'ingestione di piccole dosi di veleno consentiva di prevenire l'avvelenamento intenzionale e fatale di governanti e politici da parte di rivali e nemici. Sin dall'Antichità, si era anche visto, e ne parla esplicitamente Tucidide descrivendo la cosiddetta "peste di Atene", che chi contraeva una malattia epidemica e ne guariva, diventava immune contro quella specifica malattia. Questo concetto di specificità della protezione acquisita naturalmente contro le malattie contagiose è stato reiterato più volte nella storia della medicina.

Dalla variolazione alla vaccinazione

Ci sono prove che nell'XI secolo i cinesi usavano insufflare scaglie di vaiolo nel naso per immunizzare contro la malattia. Anche in India si praticava, mediante scarnificazione e innesto di materiale vaioloso, la cosiddetta variolizzazione, ovvero la pratica di immunizzare usando il virus del vaiolo non attenuato; al contrario il termine vaccinazione, introdotto da Louis Pasteur, è stato usato per indicare i metodi di immunizzazione che usano le forme attenuate o uccise dei virus.

La variolazione cutanea si diffonde nel Medio Oriente, e dalla Turchia arriva agli inizi del Settecento in Europa attraverso la moglie dell'ambasciatore inglese a Costantinopoli, Lady Wortley Montague. Dopo alcuni esperimenti che dimostrano l'efficacia protettiva della variolazione, pur a fronte di un rischio concreto di contrarre la malattia, questa pratica si diffonde nel corso del Settecento. Nel 1798 Edward Jenner, partendo dall'osservazione che i mungitori che contraevano il vaiolo delle vacche non si ammalavano di vaiolo umano, dimostra, attraverso un solo esperimento condotto su un bambino, che inoculando il vaiolo vaccino si induce l'immunità contro il vaiolo umano, successivamente inoculato intenzionalmente. Inizia in quel momento la strada che durante il XX secolo ha portato all'eradicazione della malattia.

La storia della vaccinazione come pratica mirata inizia con la scoperta accidentale, nel 1879, da parte di Louis Pasteur di una forma artificialmente attenuata del bacillo del colera dei polli, che non causa la malattia, ma induce una protezione contro una cultura fresca inoculata allo stesso pollo: Pasteur comprende che il pollo si è immunizzato e insieme ai suoi collaboratori riesce ad attenuare il bacillo del carbonchio (1881) e l'agente della rabbia (1884).

Vaccini attenuati o uccisi

Le strategie di sviluppo dei vaccini, fino all'avvento dell'ingegneria genetica, hanno

seguito due strade. Quella dell'attenuazione degli agenti infettivi e quella della loro inattivazione. Pasteur dà inizio all'evoluzione dei vaccini attenuati. I suoi metodi sono stati poi sviluppati da Albert Calmette e Camille Guérin che attraverso ripetuti passaggi di*Mycobacterium bovi*su terreni artificiali, nel 1927, ottengono un vaccino contro la tubercolosi (BCG). Un altro importante agente infettivo attenuato mediante ripetuti passaggi da topo a topo e poi in embrioni di topo e pollo, è il virus della febbre gialla licenziato da Max Theiler nel 1937 come vaccino contro, appunto, la febbre gialla e per la cui scoperta Theiler viene insignito del premio Nobel nel 1951. L'evoluzione dei vaccini attenuati è rivoluzionata dalla diffusione di colture cellulari adatte a coltivare i virus, per cui a partire dal 1950 è possibile condurre esperimenti da cui sono derivati diversi vaccini attenuati, tra cui il famoso vaccino antipolio orale di Albert Sabin (1962), senza dimenticare quello antimorbillo (1963), quello antirosolia (1962), antiparotite (1967) e antivaricella (1995). Nelle colture cellulari i virus segmentati, soprattutto quelli a RNA, possono riassortire i genomi, per cui si possono ottenere dei virus che acquisiscono geni per nuovi antigeni selvatici all'interno del genoma di un ceppo attenuato. Attraverso questa tecnica sono stati messi a punto i diversi vaccini antinfluenzali e contro i rotavirus.

La strada dei vaccini inattivati viene aperta dall'uso nel 1896 di organismi uccisi per stimolare la memoria immunitaria con*Salmonella typhi*e*Vibrio cholerae*. Nel 1897 viene sviluppato il primo vaccino inattivato contro il bacillo della peste, quindi una serie di altri vaccini contenenti gli agenti uccisi contro la pertosse (1926), l'influenza (1938), contro la poliomielite (il famoso vaccino Salk del 1955) e contro l'epatite A (1995). L'osservazione che dalle tossine batteriche extracelluari si possano derivare dei tossoidi consente a Gaston Ramon di mettere a punto vaccini contro la difterite (1923) e il tetano (1927). I progressi tecnologici rendono possibile identificare e separare diversi componenti dei microrganismi dotati di potere immunogenico, cioè in grado di stimolare una risposta immunitaria con memoria, e quindi vengono messi a punto vaccini basati su estratti e subunità dei microganismi (contro l'encefalite giapponese, l'influenza, il carbonchio e la rabbia), vaccini basati su polisaccaridi capsulari dei batteri (contro lo pneumococco, il meningococco e le salmonelle), vaccini basati su polisaccaridi capsulari coniugati con proteine per co-stimolare la risposta delle cellule B (contro l'*Hemophilus influenzae B*, lo pneumococco, il meningococco e lo staffilococco) e, infine, vaccini che utilizzano proteine purificate o ricombinanti (contro l'epatite B, la pertosse e la malattia di Lyme).

L'avvento della biologia molecolare e poi dell'ingegneria genetica ha ampliato la sfera delle possibilità di manipolazione delle componenti molecolari dei microrganismi patogeni e quindi ha avuto un significativo impatto sulla vaccinologia. Il primo successo ottenuto attraverso l'applicazione dell'ingegneria genetica è stata la realizzazione, nel 1986, del vaccino contro l'epatite B, costruito in un lievito ricombinante, in cui è stato inserito il gene per una proteina immunogenica. Il vaccino ricombinante contro l'epatite B, più sicuro, ha ovviamente sostituito quello che era stato ottenuto purificando particelle dal plasma d'individui infetti. Diversi vaccini ricombinanti, contro la malattia di Lyme, il citomegalovirus e la tossina della pertosse, sono stati prodotti inserendo geni in cellule di lievito, di Escherichia coli o d'altra natura. La ricombinazione può essere effettuata tra virus attenuati prossimi da un punto di vista bioevolutivo, oppure si possono usare agenti già attenuati, per esempio il bacillo di Calmette e Guérin, come vettori per geni di patogeni virali, che codificano per molecole antigeniche e immunogeniche espresse dal vettore. Diverse e ingegnose tecniche sono state concepite per sviluppare vaccini manipolando il DNA, il DNA complementare e l'RNA degli agenti patogeni. In realtà, con la possibilità di sequenziare i genomi virali si è aperta una nuova era per la vaccinologia, quella della

cosiddetta*reverse vaccinology*. Il processo utilizzato, che ha consentito per esempio di sviluppare un vaccino contro il meningococco B, consiste nell'identificazione, attraverso l'analisi delle sequenze o usando i microarray, dei geni che possono essere di interesse, in quanto codificano per proteine che, sulla base di dati bioinformatici, ci si può aspettare risultino immunogeniche. Questi geni vengono quindi fatti esprimere in*Escherichia coli*e testati su animali per controllare la risposta immunitaria. In sostanza, la*reverse vaccinology*, parte dallo studio dai dati genetici per cercare indicazioni su quali strutture molecolari potrebbero funzionare come vaccini.

Il futuro della vaccinologia

Per lungo tempo l'immunologia, cioè la conoscenza del sistema immunitario non ha per nulla contribuito allo sviluppo dei vaccini. Ma le cose stanno cambiando. I recenti avanzamenti nella comprensione dell'organizzazione regolativa delle risposte cellulari, cioè mediate dai linfociti T, e dell'azione delle citochine, possono aiutare a capire come creare vaccini contro agenti patogeni, come il virus HIV o il Plasmodio della malaria, per cui non si è riusciti a trovare strategie vincenti.

Le strategie di immunizzazione non si sono limitate a prendere di mira le malattie infettive, ma hanno tentato anche di mettere sotto controllo le allergie, attraverso vaccini desensibilizzanti, e, naturalmente, hanno preso di mira il cancro. Ma, finora, contro il cancro non si sono registrati successi, se non nel caso della prevenzione di tumori causati da virus contro cui è stato possibile creare un vaccino (per esempio il vaccino HPV, contro il papilloma che causa il cancro della cervice uterina). In prospettiva, l'immunizzazione potrebbe effettivamente interferire con la progressione tumorale, nonché diventare un mezzo per contrastare lo sviluppo delle malattie autoimmuni, modulare quelle infiammatorie, tenere a bada il colesterolo o consentire la creazione di contraccettivi più sicuri. Ovviamente ci sono anche nuovi bersagli infettivi verso cui sarebbe importante sviluppare vaccini per tenere a bada infezioni da ceppi di diversi agenti che colpiscono in maniera abbastanza mirata differenti gruppi umani (bambini, adolescenti, adulti, pazienti ospedalizzati, donne gravide ecc.) secondo i diversi contesti.

Le resistenze ai vaccini

Esiste, infine, una controversia sociale intorno all'efficacia e alla sicurezza della vaccinazione, che affonda le sue origini nell'innata avversione umana al rischio e nell'idea che l'inoculazione del materiale animale per vaccinare contro il vaiolo fosse pericoloso e causasse una "bestializzazione" dell'uomo. Il movimento antivaccinazioni è sempre stato molto potente, e per tenerlo a bada rimane essenziale investire nello sviluppo di tecnologie efficienti per creare vaccini sempre più sicuri. Peraltro, andrebbero definite strategie politiche che non penalizzino gli investimenti nella ricerca vaccinologica, in una fase che vede anche i Paesi in via di sviluppo cominciare a produrre vaccini autonomamente, utilizzando tecnologie che sono state messe a punto in Occidente con costi ingenti. Infine si dovrebbe cominciare a valutare anche l'impatto generale che stanno avendo le strategie di vaccinazione nell'influenzare l'evoluzione della virulenza e della patogenicità degli agenti verso i quali vengono messe in atto strategie di profilassi immunitaria.

L’endocrinologia

di Stefano Canali

La scoperta degli ormoni

Introdotto nel 1855 da Claude Bernard, il concetto di secrezione interna si è affermato nella seconda metà del XIX secolo grazie a una serie di evidenze cliniche, esperienze terapeutiche e risultati sperimentali. Negli anni a cavallo tra Ottocento e Novecento, l’isolamento, la cristallizzazione e la sintesi del primo ormone (l’adrenalina), permette di determinare esattamente i rapporti quantitativi nei fenomeni mediati da questo ormone e inaugura la ricerca sulla biochimica delle sostanze endocrine e fa sì che le indagini sulle secrezioni interne passino gradualmente dalla clinica ai laboratori di fisiologia e di biochimica, aggiungendosi al bisturi, alle stimolazioni termiche, elettriche e meccaniche e al resto dell’armamentario analitico in mano al fisiologo sperimentale.

La definizione dell’endocrinologia moderna, tuttavia, deve fare i conti con un potente ostacolo concettuale: l’idea che le regolazioni funzionali e la trasmissione di messaggi tra organi che essa implica si realizzino esclusivamente per via nervosa. Per ironia, la scoperta che rivoluziona la teoria delle secrezioni interne, orientandola nel moderno sistema concettuale dell’endocrinologia, si deve ancora a ricerche sulle funzioni regolatrici del sistema nervoso.

William Bayliss e Ernest Starling, lavorando nel 1901 all’identificazione delle vie nervose implicate nel rilascio del succo pancreatico, si rendono conto che in tale processo è in gioco uno stimolo chimico piuttosto che un riflesso nervoso. Estirpando le fibre nervose i due dimostrano nel 1902 che la secrezione pancreatica può essere indotta da una somministrazione di estratto di mucosa duodenale, sostanza attiva che denominano secretina. È la prima dimostrazione dell’esistenza di effettori chimici endogeni in grado di innescare e regolare risposte fisiologiche organizzate.

La scoperta e l’interpretazione che a essa danno Bayliss e Starling stabilisce i presupposti della moderna endocrinologia, mentre il termine e il concetto di ormone che Starling introduce nel 1905 rappresentano la codificazione di un programma di ricerca sperimentale finalmente indipendente dalla clinica, dalla sua metodologia empirica. La caratterizzazione di Starling dell’ormone (dal greco òrmao, “io eccito”) come messaggero ed effettore chimico “trasportato dagli organi dove esso viene prodotto agli organi su cui agisce per mezzo del sangue” delinea finalmente la problematica fondamentale della comunicazione e dell’integrazione cellulare su cui opera la ricerca endocrinologica contemporanea.

Negli anni successivi l’endocrinologia conosce un progresso straordinario che sembra aver seguito un schema ordinato in quattro tappe tipiche: in primo luogo il riconoscimento di una ghiandola o di un organo quale apparato secretorio interno; lo sviluppo di metodi per la rilevazione delle secrezioni interne; la preparazione di estratti in grado di portare alla purificazione dell’ormone; infine l’isolamento dell’ormone puro, la determinazione della sua struttura chimica e quindi la sintesi.

L’assenza di un quadro concettuale chiaro e unitario, tuttavia, ha fatto sì che sino agli

anni Trenta l'endocrinologia si sviluppi da un lato sulla base di approcci molto generali, e secondo un ritmo proprio per ciascun organo. Le grandi linee di ricerca rimandano in generale alla tradizione anatomo-clinica, alla prospettiva fisiologica dello studio delle correlazioni endocrine e all'ambito biochimico. Il primo filone di studio ha costituito spesso la base di partenza dell'identificazione delle ghiandole endocrine, nell'osservazione del legame di talune sindromi, come il gozzo, la malattia di Graves-Basedow, con anomalie negli organi a secrezione interna. La prospettiva fisiologica, invece, ha promosso la ricerca sperimentale usando in particolare il mezzo dell'ablazione delle ghiandole e l'osservazione delle disfunzioni conseguenti, ovvero degli effetti della somministrazione delle sostanze prodotte dalla ghiandola stessa. La corrente di ricerca biochimica, infine, si è rivelata fondamentale per la purificazione, l'isolamento e la caratterizzazione chimica degli ormoni.

Ancora sino agli anni Trenta la ricerca endocrinologica ha avuto difficoltà a interpretare e a mettere in correlazione la pletora di fatti emersi nei diversi approcci di indagine. A ostacolare questo sviluppo è stata l'eterogeneità di vari organi endocrini, come il pancreas o il testicolo, che elaborano una secrezione interna e una secrezione esterna da cellule istologicamente differenziate, ovvero come l'ovaio, sede di due diverse funzioni endocrine, localizzate nei follicoli di Graaf e nel corpo luteo. Questa difformità nel rapporto tra strutture e funzioni ha reso molto complessa la messa a punto di protocolli di fisiologia sperimentale e la comprensione dei loro risultati. Altro elemento di difficoltà è stata la diversificazione delle azioni ormonali nelle modalità, nella durata e nella natura. L'attività degli ormoni è talora molto rapida e marcata, come nel caso dell'insulina e dell'adrenalina; in altri casi è lenta, persistente e progressiva, come ad esempio nell'ormone della crescita. Ulteriore ostacolo alla comprensione è stata la regolazione incrociata, le relazioni a*feedback*, l'associazione e l'antagonismo tra ormoni in processi funzionali analoghi, come ad esempio nel caso degli ormoni sessuali.

Grandi scoperte

Nel 1915 l'isolamento allo stato puro della tiroxina ottenuto da Edward Calvin Kendall, fa compiere un eccezionale balzo in avanti alla ricerca sulle funzioni della tiroide, rendendo possibile, finalmente, una precisa valutazione quantitativa delle regolazioni funzionali messe in atto da questa ghiandola endocrina. Kendall tenta negli anni successivi di determinare la struttura chimica della tiroxina, ma viene preceduto da Charles Robert Harington nel 1926, che riesce a sintetizzarla l'anno successivo.

Altro importante capitolo della ricerca endocrinologica della prima metà del Novecento, anche per la sua straordinaria portata in clinica e nella terapia, è la scoperta e l'isolamento dell'insulina. La ricerca sulla sostanza glico-regolatrice rilasciata dal pancreas era stata aperta dalle indagini di Josef von Mering e Oskar Minkowski, i quali nel 1889 avevano provocato una forma di diabete sperimentale in un cane, con l'asportazione del pancreas. Nel 1908, il fisiologo tedesco, George Ludwig Zuelzer, arriva a controllare i livelli di zucchero in cani depancreatizzati somministrando estratti pancreatici. Tenta quindi di somministrare estratti di pancreas a pazienti diabetici, ma esaurisce presto le piccole scorte di cui dispone. Negli stessi anni, all'Università di Bucarest, Nicolas Constantine Paulesco lavora all'isolamento dell'ormone antidiabetico da estratti di pancreas. Interrotte le ricerche per la guerra, Paulesco pubblica, nel 1921, un lavoro in cui illustra l'azione ipoglicemizzante di una sostanza attiva ricavata dagli estratti di pancreas e che chiama pancreina.

Nel maggio dello stesso anno, all'Università di Toronto, Frederick Grant Banting e Charles Herbert Best iniziano a lavorare su estratti pancreatici. È John James Rickard Macleod a indirizzare i due verso il metodo più efficace per estrarre secrezioni pancreatiche e grazie al quale, nel settembre del 1921 riusciranno a trattare un cane con diabete sperimentale. Macleod arruola allora James Bertram Collip, un giovane biochimico, che alla fine dell'anno purifica gli estratti pancreatici sino a renderne possibile la somministrazione umana. Nel gennaio 1922 Leonard Thompson, un ragazzo di 14 anni, diabetico e prossimo alla morte, riceve la prima iniezione di insulina, nome che Edward Albert Sharpey-Schafer aveva dato nel 1916 all'allora ipotetica sostanza endocrina per il controllo del metabolismo degli zuccheri. L'insulina viene infine isolata alla John Hopkins University nel 1926 dal biochimico e farmacologo statunitense John Jacob Abel e quindi sintetizzata nel 1965 da Yueh-ting Kung.

Negli anni seguenti, il ritmo delle scoperte accelera. Collip ottiene estratti paratiroidei ipocalcemizzanti; nel 1929 si arriva alla preparazione della cortina, un estratto surrenale depurato dall'adrenalina; lo stesso anno viene isolata la follicolina; nel 1931 è la volta dell'androsterone; nel 1934, con la scoperta del corticosterone da parte di Edward Kendall si apre l'epopea della ricerca sugli ormoni della corteccia surrenale; nel 1935 viene isolato il testosterone.

Le ricerche sugli ormoni dell'ipofisi anteriore

Parallelamente alla scoperta di nuove secrezioni ormonali e di correlazioni endocrine di diversa natura, nei primi tre-quattro decenni del Novecento le ricerche sulle funzioni dell'ipofisi anteriore evidenziano un livello ulteriore di complessità nella regolazione ormonale. L'adenoipofisi, oltre a secernere alcuni ormoni effettori – come l'ormone della crescita o somatotropina, la melanotropina e la prolattina – rilascia secreti che regolano e integrano le funzioni di tutte le ghiandole endocrine periferiche attraverso una serie di sofisticati meccanismi di controllo a retroazione.

Il programma di ricerca sulle funzioni dell'ipofisi, come era già stato per la tiroide, cominciò a delinearsi a partire dalla clinica negli ultimi anni dell'Ottocento. Nel 1886 il neurologo parigino Pierre Marie nota l'associazione tra i tumori dell'ipofisi e l'acromegalia, la sindrome, da lui stesso definita, dovuta a ipersecrezione di ormone della crescita e caratterizzata da un ingrandimento abnorme delle estremità del corpo.

Nel 1909 Harvey Cushing interviene su un caso di acromegalia rimuovendo chirurgicamente un terzo del lobo anteriore dell'ipofisi. L'anno successivo, Cushing, Samuel James Crowe e John Homans conducono, al John Hopkins Hospital di Baltimora, studi sistematici sugli effetti dell'ipofisectomia nei cani. Tali indagini dimostravano che la rimozione completa dell'ipofisi nei cani conduce "inevitabilmente alla morte dell'animale con un caratteristico e peculiare complesso di sintomi", che essi chiamano*cachessia strumipriva*, caratterizzata da debolezza progressiva, coma con gravi riduzioni della temperatura e del ritmo cardiaco a poche ore dalla morte. Sintomi identici si manifestano in seguito alla rimozione del solo lobo anteriore dell'ipofisi e vengono mitigati dal trapianto della ghiandola in altri siti corporei, mentre nessuna alterazione fisiologica significativa sembra conseguire dall'asportazione del lobo posteriore.

In questi stessi anni studi anatomici e istologici, inoltre, mettono in evidenza che l'ipofisi anteriore possiede le stesse caratteristiche citologiche delle altre ghiandole a

secrezione interna e che durante stati fisiologici alterati o patologie, essa va incontro a evidenti modificazioni istologiche e morfologiche.

Gli studi di Cushing, inoltre, hanno avuto il merito di scoprire dettagli decisivi per la comprensione delle funzioni ipofisarie e delle complesse coordinazioni e regolazioni che essa mette in atto. Egli, infatti, aveva rimarcato nei resoconti le gravi atrofie delle ghiandole endocrine riscontrate negli esami autoptici. Era un indizio fondamentale per la comprensione della funzione regolatrice e tonica della cosiddetta “ghiandola maestra”.

Nel 1921 due allievi di Harvey Cushing, Herbert McLean Evans e Joseph Long scoprono il primo ormone ipofisario, un effettore però: l’ormone della crescita. È lo stesso Evans, con Choh Hao Li, a isolare, nel 1924, dall’estratto di adenoipofisi la somatotropina, fattore stimolante la secrezione dell’ormone della crescita.

L’esistenza di ormoni adenoipofisari con funzioni tropiche, cioè a dire di regolazione delle ghiandole endocrine periferiche viene, invece, provata per la prima volta, tra il 1926 e il 1927, da Philip Smith. Grazie a una sua nuova tecnica chirurgica che permette di asportare l’ipofisi senza ledere l’ipotalamo nei topi, egli dimostra l’azione di un fattore stimolante la crescita della tiroide e la secrezione di tiroxina (la tireotropina) e delle gonadotropine, gli ormoni pituitari che regolano la produzione e il rilascio dei secreti delle gonadi. Il metodo di indagine è quello classico della produzione di un deficit ghiandolare, della sua correzione con una terapia di rimpiazzo e dell’osservazione delle conseguenze di stimolazioni eccessive.

Due eleganti studi sperimentali eseguiti nel 1930 dettagliano quantitativamente questo tipo di relazioni, dimostrando che le funzioni endocrine sono governate da un preciso meccanismo di controllo a retroazione. Karl Meyer e collaboratori, infatti, scoprono che l’azione gonado-stimolante dell’ipofisi negli animali varia in rapporto alla concentrazione ematica di estrogeni. Mentre il francese Max Aron prova che è possibile sopprimere la secrezione tiroidea indotta dall’iniezione di estratto pituitario se, contemporaneamente a esso, si somministra tiroxina. Tale fenomeno, secondo Aron, è dovuto all’interazione antagonistica tra le due ghiandole che si realizza, tramite i loro secreti, a livello del sangue.

Funzioni endocrine del sistema nervoso centrale

Già verso la fine degli anni Venti la rilevazione dell’esistenza di alcune correlazioni anatomo-funzionali tra ipotalamo e ipofisi porta a ipotizzare attività secretorie di tipo endocrino a livello del sistema nervoso. L’ipotesi viene corroborata tra gli anni Venti e Trenta da osservazioni morfologiche e citologiche su alcuni neuroni dell’ipotalamo fortemente vascolarizzati e dotati di granuli secretori simili a quelli delle cellule endocrine. Tali studi, inoltre, dimostrano che il materiale secretorio prodotto da questi “neuroni gigantocellulari”, è presente nelle fibre assoniche (nervose) che conducono al lobo posteriore dell’ipofisi. Soltanto nei primi anni Cinquanta, tuttavia, si dimostra negli animali l’esistenza e la direzione di un flusso assonico in queste fibre, verificando definitivamente che gli ormoni rilasciati dalla neuroipofisi, ossitocina e vasopressina, sono elaborati a livello ipotalamico dai neuroni gigantocellulari.

L’idea che il cervello sia in qualche modo coinvolto nel controllo delle funzioni ipofisarie si impone a partire dagli anni Trenta. Nel 1943 il fisiologo inglese Geoffrey

Wingfield Harris ipotizza per la prima volta che le funzioni endocrine siano controllate dal cervello attraverso fattori umorali prodotti dall'ipotalamo e agenti sull'ipofisi.

Nel 1955, Murray Saffran e Andrew Schally dimostrano sperimentalmente l'esistenza del primo fattore di controllo ipotalamico, il*releasing factor*– questo il nome dato ai fattori umorali ipotizzati da Harris – della corticotropina. Il programma di ricerca giunge infine al suo apice alla fine degli anni Sessanta, quando viene provata conclusivamente l'esistenza di un fattore di rilascio ipotalamico di natura peptidica – i peptidi sono macromolecole costituite da un numero limitato di aminoacidi – per ogni ormone dell'ipofisi anteriore, e viene anche scoperta la presenza di prodotti ipotalamici con azione inibente la secrezione di quattro ormoni di tale ghiandola: la prolattina, l'ormone della crescita, la tireotropina, l'ormone stimolante la tiroide, e la melanotropina, l'ormone in grado di stimolare la produzione di melanina.

Da un punto di vista funzionale, la graduale delucidazione dei meccanismi endocrini e della natura chimica di un crescente numero di ormoni – che nei decenni successivi si scopre vengono secreti da organi tradizionalmente non ritenuti endocrini, come l'intestino e il cuore – alimenta nei fisiologi una generale consapevolezza del ruolo dei fattori chimici nei meccanismi di regolazione fisiologica. Dalla metà degli anni Cinquanta, quando viene accolto il concetto che la trasmissione nervosa è mediata da fattori chimici, gli ormoni vengono funzionalmente distinti dai neurotrasmettitori, correlandoli alle diverse modalità d'azione spaziale: un neurotrasmettitore dimostra un'azione locale definita, cioè agisce a una distanza molto corta dal punto di rilascio, mentre l'ormone esercita i suoi effetti a distanze maggiori rispetto al sito di produzione, in quanto viene trasportato dal circolo sanguigno. Dagli anni Settanta in poi, questa distinzione è diventata una nozione biologica di base.

Negli anni Ottanta è diventato possibile, grazie alle nuove tecnologie per lo studio delle membrane fisiologiche, definire meglio il significato del concetto, enunciato da Bayliss e Starling, secondo cui gli ormoni sono messaggeri chimici. Si è potuto, cioè, comprendere la natura dei recettori che riconoscono i messaggi, la maggior parte dei quali si sono rivelati dei polipeptidi idrosolubili chimicamente simili agli altri recettori. Sono anche stati identificati degli ormoni steroidei, liposolubili, che possono penetrare nella membrana cellulare per agire a livello di specifici siti all'interno della cellula, incluso il DNA di cui possono direttamente attivare la trascrizione, innescando quindi la sintesi proteica.

L'endocrinologia ha fornito importanti strumenti terapeutici alla medicina, come gli estratti tiroidei che già nel 1892 si dimostrarono efficaci per il trattamento del cretinismo, o gli estratti pancreatici per la cura del diabete (1921-1922). Inoltre, nel 1951 diventa possibile trasformare la fisiologia umana con l'invenzione della contraccezione. Più recentemente ormoni come l'eritropoietina o l'ormone della crescita sono stati utilizzati in modi meno compatibili con la salute, ovvero si sono imposti per un'utilizzazione fisiologica nel contesto del dopaggio sportivo. Infine, l'endocrinologia si è incontrata con l'oncologia e la genetica, in quanto specifici ormoni sono stati riconosciuti come marcatori della trasformazione neoplastica di particolari tessuti, come il tessuto mammario o quello tiroideo, indicando peraltro alla ricerca farmacologica dei bersagli da colpire per impedire la progressione del cancro, mentre lo studio dei geni che li codificano ha consentito l'elucidazione delle mutazioni genetiche caratteristiche e responsabili della ricorrenza familiare di tali forme tumorali.

Natura e terapie del cancro

di Gilberto Corbellini

L'eziologia ambientale del cancro

A partire dalla seconda metà dell'Ottocento, dopo la ridefinizione della patologia su basi cellulari, diventa di fondamentale importanza stabilire le cause che innescano la sequenza incontrollata di replicazioni cellulari propria del cancro. Si deve a Percival Pott, il quale nel 1775 descrive l'associazione tra l'esposizione al particolato carbonioso e l'elevata incidenza di cancro dello scroto negli spazzacamini, la prima dimostrazione che una specifica attività lavorativa è legata al rischio di ammalare di cancro; sempre lo stesso Pott è il primo a dimostrare che il cancro può essere causato da un carcinogeno ambientale. Nel corso dell'Ottocento e del Novecento, una quantità enorme di ricerche dimostrano l'esistenza di numerosi cancerogeni ambientali, e stabiliscono che raggi X, catrame di carbone, infezione da nematodi, derivati benzenici e molte altre sostanze, sia artificiali sia naturali, sono cancerogene. Nel 1941 si dimostra il ruolo degli androgeni nell'insorgenza del cancro della prostata e, dieci anni dopo, quello di specifici ormoni per quanto riguarda i tumori del seno. Nel 1951 lo studio statistico commissionato dal Medical Research Council britannico sulle possibili cause del cancro al polmone conclude che: "fumare è un fattore, e un fattore importante, nell'insorgenza del cancro al polmone". Un successivo studio del 1956 dimostrerà che la mortalità per cancro al polmone si riduce significativamente se le persone smettono di fumare.

L'eziologia virale e la scoperta che i cancerogeni sono mutageni

Intorno alla metà del Novecento, i virus diventano i principali indiziati come fattori responsabili del cancro. Il primo a ipotizzare un'eziologia virale per il cancro è, nel 1907, il batteriologo francese Amédee Borrel. Nel 1911 Francis Peyton Rous dimostra che il sarcoma dei polli può essere trasmesso da un virus. La capacità dei virus di causare tumori – oggi pienamente accettata – verrà confermata dalla scoperta di diversi virus in grado di causare il cancro, in condizioni sia sperimentali sia naturali, in diversi modelli animali. Nel 1953 Ludwig Gross scopre il virus del polioma, responsabile dell'insorgenza del carcinoma della parotide del topo. Nel 1960 risulta che i costituenti del virus del papilloma del coniglio, che causano il cancro, sono nell'acido nucleico. Nel decennio successivo si stabilisce che il materiale genetico, DNA o RNA, di un virus viene incorporato nel DNA dell'ospite, dove è in grado di codificare delle proteine che controllano la crescita cellulare, provocando la trasformazione della cellula. Gli studi su alcuni virus mostrano che gli agenti virali possono rimanere silenti nei loro ospiti naturali, per manifestare le proprietà oncogene solo dopo una certa età dell'ospite, o quando vengono introdotti in altre specie animali. Nel 1964 viene varato il*Virus Cancer Program*da parte del National Institute of Cancer, terminato nel 1978 dopo la scoperta degli oncogeni. Se fino alla metà degli anni Settanta si ritiene che le cause del cancro siano prevalentemente esterne all'organismo e non si riconosce alcun ruolo alla componente ereditaria, in seguito alla scoperta della struttura del DNA, sulla base della mutagenicità dei raggi X dimostrata da Hermann Müller nel 1928 – cioè sulla loro capacità di indurre mutazioni genetiche negli organismi con cui vengono in contatto – viene confermata l'ipotesi avanzata da alcuni genetisti secondo cui tutti i carcinogeni sarebbero mutageni.

Origini ed evoluzione dell'ipotesi genetica

Nel 1902 il citologo Theodor Boveri ipotizza, a partire dai propri studi sulla meiosi nel riccio di mare, che il cancro sia dovuto ad anomalie cromosomiche, in particolare alla perdita e all'acquisizione di cromosomi per segregazione asimmetrica, cioè quando il processo di migrazione dei cromosomi verso i poli opposti delle cellule (durante l'anafase della meiosi) avviene in maniera asimmetrica e quindi irregolare. Nel 1938 Karl Sax dimostra che la radiazione può indurre una traslocazione cromosomica, e nel 1960 Peter Nowell e David Hungerford descrivono una particolare traslocazione cromosomica reciproca che viene chiamata*Cromosoma Philadelphia*, il cui meccanismo viene descritto nel 1973 da Janet D. Rowley. Le tecniche d'indagine citogenetica consentono di stabilire che molte cellule neoplastiche manifestano cambiamenti cromosomici e che tali cambiamenti sono frequentemente di natura clonale. Nel 1983 Carlo Croce, direttore del Kimmel Cancer Center di Philadelphia e Cesare Peschle, direttore del laboratorio di Ematologia e Oncologia dell'Istituto Superiore di Sanità, scoprono che il linfoma di Burkitt e la leucemia linfoide sono dovuti a trasferimenti di porzioni cromosomiche: la proliferazione delle cellule avviene quando l'oncogene c-myc si sposta da un'estremità del cromosoma 8, dove normalmente si trova, alla zona del cromosoma 14, che presiede alla produzione di anticorpi. Diverse decine di traslocazioni cromosomiche sono oggi associate allo sviluppo di tumori.

Agli inizi degli anni Sessanta diverse prove sperimentali dimostrano quindi sia che il cancro ha un'eziologia virale, sia che le cellule tumorali sono cellule somatiche mutanti, sia che nell'eziologia del cancro vi è una componente genetica. Tutti questi elementi, apparentemente in contraddizione, hanno trovato una spiegazione unitaria alla luce della genetica molecolare.

Infatti le conoscenze prodotte dalla biologia molecolare circa la regolazione dell'espressione genica consentono di ipotizzare che il cancro sia una "sregolazione" del meccanismo di sintesi proteica. Agli inizi degli anni Sessanta alcuni studi mostrano che i sarcomi umani contengono delle sequenze di RNA omologhe a quelle che si possono trovare nei virus responsabili di un sarcoma del topo, e che le cellule leucemiche umane contengono delle sequenze di RNA omologhe a quelle di una particolare leucemia del topo (leucemia di Rauscher). Gli elementi genetici dei virus tumorali responsabili della trasformazione delle cellule vengono definiti "oncogeni". Edward Scolnick ipotizza che la formazione di un virus trasformante possa essere dovuta all'acquisizione da parte di questo virus di un qualche tipo di informazione oncogenica di origine cellulare. Robert Huebner e George Todaro formulano invece la teoria che il cancro sarebbe dovuto all'attivazione, spontanea o indotta da agenti chimici di virus oncogeni a RNA silenti, cioè non espressi, presenti in tutti i genomi e trasmessi verticalmente attraverso la madre.

Il primo oncogene viene identificato, nel 1970, nel virus del sarcoma di Rous, e indicato con la sigla src, che sta per sarcoma (da allora tutti gli oncogeni vengono denominati con una sigla di tre lettere). Nel 1973 viene isolata l'"oncoproteina" corrispondente, designata con la sigla*p60src*, in base alla sua massa molecolare, pari a 60 mila dalton. Le oncoproteine virali svolgono varie funzioni, la più importante delle quali è di attivare la cellula quiescente in cui entra il virus e favorire l'integrazione del materiale genetico virale nel DNA della cellula ospite. Se tra i virus a RNA solo i retrovirus inducono tumori in animali e possono trasformare cellule normali in tumorali*in vitro*, diversi virus a DNA delle principali famiglie sono oncogeni.

L'identificazione degli oncogeni virali sembra dimostrare che all'origine del cancro vi sia un meccanismo molecolare innescato dai virus. Gli studi portati avanti da Michael Bishop e Harold Varmus sui rapporti tra i virus oncogeni e il DNA cellulare portano alla scoperta, nel 1976, che cellule normali di pollo contengono un gene di struttura pressoché identica a un gene del virus del sarcoma di Rous, in grado di trasformare le cellule normali infettate in cellule tumorali. Esaminando altri oncogeni presenti nei retrovirus, si arriva a constatare che per tutti esiste il corrispondente omologo cellulare, che viene chiamato proto-oncogene. Ciò prova l'esistenza di sequenze potenzialmente oncogene in ogni cellula eucariotica, sequenze delle quali il genoma di un retrovirus, allo stadio di provirus – cioè quando si trova inserito nel DNA dell'ospite – può impossessarsi per ricombinazione. La teoria degli oncogeni implica che gli oncogeni retrovirali derivino da geni cellulari normali (proto-oncogeni), e che un'aumentata espressione dei proto-oncogeni, (un'espressione inappropriata di una forma mutata, funzionalmente alterata di proto-oncogene), indotta dall'azione di agenti cancerogeni o dovuta a eventi spontanei, contribuisca allo sviluppo di tumori maligni. Le proteine codificate dai proto-oncogeni sono risultate coinvolte nella trasmissione e nella*trasduzione*dei segnali che stimolano la crescita cellulare, nell'attivazione della trascrizione (espressione genica), nel differenziamento cellulare, nell'inibizione e nell'induzione della morte cellulare programmata (apoptosi). L'attivazione di oncogeni provoca quindi le catteristiche manifestazioni di crescita anomala delle cellule neoplastiche.

La scoperta dei geni oncosoppressori

Se da una parte la ricerca mostra che il nostro genoma è disseminato di geni potenzialmente in grado di causare il cancro, dall'altra si scopre che possediamo però anche geni potenzialmente in grado di bloccarlo: i geni oncosoppressori (tumor suppressor genes) o antioncogeni. La loro esistenza, in grado di contrastare lo sviluppo tumorale, viene intuita sulla base degli studi relativi alla suscettibilità a certe forme neoplastiche, manifestate con maggior frequenza in certe linee familiari rispetto al resto della popolazione. In particolare nel caso di persone colpite da retinoblastoma. Il gene, chiamato RB, responsabile di questo tumore degli occhi viene identificato nel 1986 da un gruppo di ricercatori dell'Harvard Medical School di Boston guidato da Thaddeus P. Dryja. Ne deriva un nuovo concetto di oncogene: non un gene che se attivato erroneamente induce una trasformazione, ma un gene le cui mutazioni capaci d'indurre tumori sono recessive, ossia un gene che funziona come "soppressore del tumore". Un famoso gene oncosoppressore è*p53*, che si trova sul cromosoma 17, e che è un fattore di trascrizione coinvolto in diverse funzioni di controllo e regolazione del ciclo cellulare, della riparazione del DNA e dell'apoptosi. Identificato nel 1979 e a lungo ritenuto un oncogene, nel 1989 Bert Vogelstein e i suoi collaboratori del Johns Hopkins Oncology Center di Baltimora, dimostrano che si tratta di un gene oncosoppressore e che nella maggior parte dei tumori umani analizzati il gene*p53*risulta mutato; ciò suggerisce che le persone che ereditano mutazioni a livello di*p53*siano a elevato rischio di tumori.

Verso una teoria multifasica ed evolutiva del cancro

Nel 1993 viene descritta una nuova classe di geni coinvolta nell'eziologia del cancro: i geni mutatori (*mutator genes*) o*mismatch-repairgenes*(MMR). Quando questi geni, i cui prodotti riparano gli errori di accoppiamento, non funzionano appropriatamente, il tasso di mutazioni e di altre anomalie genomiche aumenta, e di conseguenza cresce anche la probabilità che compaiano mutazioni oncogeniche. I difetti a livello dei geni MMR sono per

esempio responsabili dell'instabilità dei cosiddetti micro satelliti del DNA, ossia di particolari regioni del DNA (*loci*) notevolmente discriminativi – associata al cancro del colon-retto. Quest'ultimo, come dimostrano nel 2000 Carolyn M. Discafani e i suoi collaboratori dell'Oncology and Immunoinflammatory Research di Pearl River, nello Stato di New York, può essere prevenuto attraverso il trattamento combinato di inibitori della via di trasduzione del segnale del fattore di crescita EGF e delle ciclossigenasi, responsabili della produzione delle prostaglandine; tuttavia, rimane incerta la potenziale tossicità dell'uso a lungo termine di queste sostanze.

La teoria della trasformazione neoplastica su cui oggi converge la maggior parte degli orientamenti della ricerca molecolare viene definita "multifasica", nel senso che la maggior parte dei tumori è dovuta all'accumularsi di difetti in diversi aspetti del comportamento cellulare, come conseguenza di alterazioni genetiche multiple e successive. L'ipotesi che il cancro sia dovuto all'accumularsi di mutazioni a livello del DNA cellulare è stata avanzata per la prima volta da Carl O. Nording, nel 1953, e formulata in modo controllabile da Alfred George Knudson nel 1971, quando dimostra che le modalità attraverso cui viene trasmesso ereditariamente il retinoblastoma implicano che i bambini siano già stati colpiti da una mutazione. La concezione del cancro come malattia multifasica e caratterizzata dall'accumulo di mutazioni si deve in larga parte alla generalizzazione da parte di Bert Vogelstein delle sue fondamentali osservazioni sulla progressione del cancro del colon dai polipi benigni ai cancri maligni. Osservazioni che hanno anche rivoluzionato la prevenzione della malattia attraverso*screening*mediante colonscopia.

Lo sviluppo di un tumore maligno inizierebbe con una mutazione in una cellula che acquisisce in virtù delle alterazioni genetiche un vantaggio in termini di crescita rispetto alle cellule normali circostanti, andando incontro a un'espansione clonale. Mutazioni successive conferiscono a ogni progenie clonale un vantaggio in termini di sopravvivenza e invasività, determinando cicli successivi di mutazione fino a che non viene definitivamente acquisito il fenotipo maligno. In altre parole, la progressione tumorale è un vero e proprio processo evolutivo, con caratteristiche darwiniane.

Le caratteristiche morfologiche e biochimiche dei tumori sono estremamente variabili, nonostante la loro origine monoclonale, nota sin dagli studi di Rudolf Virchow, il quale riconobbe che i tumori derivano da un unico progenitore cellulare. Poiché vengono selezionate le proprietà cellulari più vantaggiose in termini replicativi, la progressione tumorale risulta una forma di evoluzione somatica, a spese dell'organismo ospite. L'eterogeneità biologica delle cellule tumorali dipende dalle pressioni selettive esercitate dal microambiente tumorale sui cloni varianti che emergono nel corso dell'espansione. La progressione del tumore è solitamente accompagnata dallo sviluppo di caratteristiche più aggressive a livello del tasso di crescita, dell'invasività, delle metastasi e da cambiamenti morfologici e biochimici. I meccanismi dell'evoluzione somatica dei tumori hanno ovviamente conseguenze importanti sul piano del comportamento clinico e della risposta alla terapia.

Nel 2000, gli oncologi statunitensi Douglas Hanahan e Robert Weinberg pubblicano sulla rivista "Cell" l'articolo oggi più citato della storia dell'oncologia, intitolato*I tratti tipici del cancro*(*The Hallmark of cancer*), in cui riconducono il cancro a sei tratti comuni a tutte le fenomenologie dei processi di trasformazione cellulare che portano delle cellule normali a diventare tumori. Questi "marchi di fabbrica" sono: a) le cellule tumorali sono in grado di autostimolare la propria crescita; b) le cellule tumorali resistono ai segnali inibitori che

potrebbero interrompere la loro crescita; c) le cellule tumorali resistono alla loro morte programmata, ovvero ai segnali che inducono l'apoptosi; d) le cellule tumorali stimolano la crescita di vasi sanguigni per apportare nutrimento ai tumori (angiogenesi); e) le cellule tumorali possono moltiplicarsi indefinitamente (sono immortali); f) le cellule tumorali invadono il tessuto circostante e si diffondono verso sedi e tessuti distanti (metastasi). Nel marzo del 2011 Hanahan e Weinberg hanno aggiornato l'elenco dei tratti tipici del cancro aggiungendo: a) la maggior parte delle cellule tumorali utilizzano vie metaboliche anomale per generare energia; b) le cellule tumorali sembrano invisibili al sistema immunitario; c) le cellule tumorali hanno un DNA instabile, cioè presentano gravi anomalie cromosomiche che aggravano la malattia; d) le cellule tumorali sfruttano l'infiammazione cronica locale come microambiente per acquisire i tratti che sono loro tipici.

L'evoluzione dei tentativi di cura

Fino al secondo dopoguerra non esistevano terapie del cancro, a parte la chirurgia dei tumori solidi. Subito dopo la seconda guerra mondiale si scoprono le proprietà antitumorali dell'azotiprite e degli antifolati sintetici. Ha così inizio la storia della chemioterapia del cancro, che può essere scandita in una serie di approcci che evolvono attraverso i decenni. Il primo farmaco per la cura del cancro, il methotrexate, risale al 1948. Nel decennio 1950-60 vengono poste le basi metodologiche della chemioterapia del cancro, attraverso lo sviluppo di modelli*in vivo*e*in vitro*e la scoperta di nuovi farmaci anticancro, testando empiricamente vari prodotti artificiali e naturali: entrano così nell'armamentario la 6-mercaptopurina, la vincrastina e il ciclofosmamide.

Gertrude Elion e George Hitchings, nel 1951, identificano la 6-mercaptopurina, nuovo agente chemioterapico, efficace contro la leucemia. Nello stesso anno viene realizzata la prima coltura*in vitro*di cellule tumorali, che saranno usate a lungo per esperimenti di varia natura. Nel corso degli anni Sessanta vengono ottenuti i primi successi nel trattamento del linfoma di Hodgkin e della leucemia linfoblastica acuta. Nel 1960 vengono condotti i primi esperimenti di radioterapia, ripresi nel 1975 come trattamento associato alla chirurgia. Federico Arcamone e Aurelio Di Marco, nel 1971, mettono a punto l'adriamicina, che farà parte dei cocktail chemioterapici. Nello stesso anno viene isolato anche il tassolo, un potente antitumorale.

Gli anni Settanta sono caratterizzati dalla dimostrazione da parte di un gruppo di oncologi milanesi, guidati da Gianni Bonadonna, che ben due combinazioni di farmaci sono efficaci per il trattamento di due tipi di tumori. Nel 1972 viene dimostrato che le la malattia di Hodgkin guarisce con la combinazione ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina), e nel 1973 che il carcinoma mammario ad alto rischio di recidiva può essere ritardato significativamente mediante il trattamento postoperatorio adiuvante con CMF (ciclofosfamide, methotrexate e fluorouracile). Il secondo risultato riscuote ampia risonanza internazionale. Sempre negli anni Settanta viene dimostrata l'efficacia di un trattamento endocrino, cioè l'uso del tamoxifene che è un antagonista dei recettori per gli estrogeni, e che quindi blocca anche la crescita delle cellule tumorali mammarie. Fino al 1998 non si è capito però che il tamoxifene è efficace solo contro tumori del seno positivi per il recettore degli estrogeni (EP+), e da quel momento il trattamento con questo farmaco è diventato fondamentale per la cura dei cancri del seno EP+, ed è addirittura indicato per la prevenzione della malattia nelle donne ad altro rischio. Questo trattamento che risulta efficace solo su una sottopopolazione di tumori della mammella, ha aperto la strada alle terapie antitumorali personalizzate. Ma il decennio si chiude con la scoperta, nel

1978, che le cellule tumorali possiedono un meccanismo per acquisire resistenza ai farmaci, nella fattispecie contro il methotrexate.

Gli anni Ottanta si aprono con la spettacolare dimostrazione, nel 1981, da parte del gruppo di oncologi sempre milanese e guidati da Umberto Veronesi, che la tecnica chirurgica conservativa per il trattamento del cancro del seno, la quadrantectomia, ottiene nel trattamento dei tumori precoci lo stesso risultato della mastectomia radicale: è una vera rivoluzione sul piano della qualità della vita per le donne che si devono sottoporre alla chirurgia oncologica del seno. La biotecnologia molecolare entra in gioco in quel decennio, iniziando a mappare e clonare geni, e a identificare proteine bersaglio per il trattamento. Nel frattempo si affaccia anche l'immunologia sulla scena della terapia farmacologica del cancro, con l'introduzione della terapia basata sull'interferone ricombinante, ottenuto da Charles Weissmann, nel 1980, e con la produzione dei vaccini ricombinanti contro l'epatite B (un fattore eziologico del carcinoma epatocelluloare).

Negli anni Novanta, e poi nell'ultimo decennio, il trattamento del cancro si orienta verso le terapie mirate e la progettazione di terapie personalizzate, nonché emerge la prospettiva di una terapia genica contro il cancro. Per quanto riguarda le terapie mirate un ambito importante ed esemplare di questo approccio ha riguardato lo sviluppo di un trattamento che contrasta la vascolarizzazione dei tumori.

Lo studio dei meccanismi dell'angiogenesi ha nutrito la speranza di poter fermare la progressione del tumore impedendone la vascolarizzazione. Queste alterazioni, insieme ad altre proprietà acquisite dalle cellule neoplastiche, come la capacità di secernere enzimi proteolitici e fattori angiogenici, predeterminano il carattere invasivo della crescita e la successiva metastatizzazione. Il primo studio sistematico sulla vascolarizzazione dei tumori viene pubblicato nel 1907, e nel 1939 viene suggerita l'ipotesi che i tumori possano rilasciare dei fattori di crescita specifici in grado di stimolare l'accrescimento dei vasi sanguiferi. L'angiologo americano Judah Folkman isola nel 1971 il primo fattore angiogenico da un campione omogenato di un carcinoma. Da allora, sono stati isolati e caratterizzati numerosi fattori angiogenici, e si è visto che le stesse cellule infiammatorie, richiamate in loco dalle cellule neoplastiche attraverso fattori solubili denominati chemochine, secernono a loro volta altri fattori angiogenici. Si è altresì visto che l'ipossia (la riduzione di ossigeno nel sangue arterioso) costituisce un altro fattore che favorisce l'angiogenesi: durante la crescita di un tumore si sviluppano aree di ipossia dove risulta stimolata l'espressione di geni per molecole angiogeniche. Nel 1993 Napoleone Ferrara ha dimostrato che è possibile sopprimere l'angiogenesi e la crescita tumorale in modelli animali mediante un anticorpo diretto contro il fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF), scoperto quattro anni prima dallo stesso Ferrara. Una versione umanizzata dell'anticorpo viene sperimentata clinicamente nel 1997 con il nome di Avastin, e nel 2004 la Food and Drug Administration approva il primo farmaco antiangiogenetico per il trattamento dei tumori del colon-retto.

La prima terapia genica anticancro viene effettuata nel 1991. Nel 1996 un gruppo di ricercatori della società Ciba-Geigy di Basilea, guidato da Doriano Fabbro ottiene il trattamento di tumori utilizzando oligonucleotidi antisenso (filamenti singoli di DNA con una sequenza di nucleotidi complementari al DNA codificante) diretti contro il gene codificante il gruppo di enzimi che provocano il trasferimento di un radicale fosforico dell'ATP su specifici composti accettori, coinvolti nello sviluppo e nel mantenimento di numerose forme tumorali. In questo modo si riesce a ottenere l'inibizione dell'enzima.

Questo risultato lascia supporre una possibile applicazione sistematica di questo approccio nella terapia di neoplasie.

Sul fronte delle terapie personalizzate, si può dire che la storia cominci con la dimostrazione, a metà degli anni Novanta, che le mutazioni nei geni BRCA1 e BRCA2 sono collegate al rischio delle sindromi familiari di cancro dell'ovaio e della mammella. La messa a punto di test genetici per rilevare il rischio individuale consente la eventuale scelta di una terapia profilattica che comprende la mastectomia e la rimozione chirurgica delle ovaie. La svolta può essere considerata l'approvazione da parte della Food and Drug Administration, nel 1998, del trastuzumab (Herceptin) un anticorpo monoclonale efficace nel trattamento dei cancri al seno, che esprimono il recettore HER2/neu o ErbB-2 (*Human Epidermal growth factor Receptor*2). Infine, nel 2001 l'FDA ha approvato l'uso clinico dell'imatinib (Gleevec) per il trattamento della leucemia mieloide cronica. Si tratta del primo farmaco che agisce in modo selettivo inibendo un enzima (una chinasi tirosinica) caratteristico di una particolare cellula tumorale.

Il cancro è una malattia ambientale o genetica?

Un tema oggetto di accesa discussione, che vede contrapporsi epidemiologici e medici con maggior attenzione verso i determinanti socioeconomici della salute da un lato e medici e oncologi con un'impostazione genetico-molecolare, dall'altro, è se, in ultima istanza, le cause del cancro sono ambientali o genetico-ereditarie. Non vi sono dubbi circa il fatto che il cancro è una malattia primariamente dovuta all'ambiente, ma in cui le cause ambientali agiscono inducendo o amplificando anomalie a livello del materiale genetico delle cellule. Il caso del cancro è esemplare per capire che la contrapposizione, in gran parte di natura ideologica, tra geni e ambiente è insensata. L'ambiente non ha senso senza i geni, e questi esprimono una funzione in rapporto al contesto ambientale. Quindi i più comuni determinanti ambientali del cancro, tra cui il tabacco, una dieta sbilanciata, l'esposizione a radiazioni, l'obesità, le infezioni, la vita sedentaria e centinaia di inquinanti presenti nell'ambiente, alterano, di fatto, il controllo genetico a livello di complessi processi di regolazione di numerose e diverse classi di geni, tra cui oncogeni e geni oncosoppressori, e queste alterazioni, che in alcuni casi possono anche essere di origine ereditaria e quindi determinare un tragico vantaggio nell'acquisizione del fenotipo tumorale, portano allo sviluppo del cancro. Nondimeno, esistono nella proporzione del 5 percento circa, dei tumori che sono completamente genetici. Mentre non esiste un solo tumore in cui il fattore ambientale agisca senza la mediazione della macchina genetica della cellula.

Dalla neurologia alla neurobiologia, alle neuroscienze

di Stefano Canali e Gilberto Corbellini

Tappe della neurologia e della neurofisiologia nell'Ottocento

Nel corso dell'Ottocento la neurologia si afferma come specialità medica ai confini tra istanze cliniche e neuropatologiche, da un lato, e confronto con gli sviluppi degli studi sperimentali sulla funzione nervosa, dall'altro. Nel 1817 James Parkinson descrive la*paralysisagitans*, che porta il suo nome, e nel corso del secolo i neurologi si concentreranno su una serie di disturbi, tra cui l'epilessia, la sindrome di Tourette, la sclerosi multipla, vari disturbi periferici e del midollo spinale. La caratteristica di questi disturbi, così come delle malattie mentali più gravi come la schizofrenia definita nosologicamente come*dementia precox*da Emil Kraepelin nel 1893 e battezzata come tale da Eugen Bleuler nel 1908, è che pur essendo considerati malattie del cervello, non manifestano correlati neuropatologici. Correlati, ovvero lesioni, che invece sono evidenti nella demenza progressiva descritta da Alois Alzheimer nel 1906. La conseguenza è stata che i neurologi hanno generalmente preferito concentrarsi sulle malattie a cui corrisponde un fenotipo patologico, e non solo clinico, consentendo di fatto lo sviluppo di una disciplina come la psichiatria, che va alla ricerca di spiegazioni funzionali e cerca di intervenire sui problemi anche sulla base di ipotesi eziologiche non suffragate o addirittura non suffragabili biologicamente. Nel 1863 Nikolaus Friederich descrive l'atassia di Friederich, che è un disturbo ereditario degenerativo e progressivo del sistema nervoso centrale, e nel 1872 George Huntington descrive i sintomi della corea ereditaria.

Sul piano delle ricerche anatomiche, istologiche e sperimentali che nel corso dell'Ottocento hanno cambiato le conoscenze sulla struttura e il funzionamento del sistema nervoso spiccano senz'altro gli studi di Charles Bell e François Magendie sulla funzione dei nervi che originano dal midollo spinale. Nel 1811 Bell intuisce, sulla base di studi anatomici, che quelli posteriori controllano la sensibilità e quelli anteriori il movimento, ma non se la sente di effettuare esperimenti di vivisezione per dimostrarlo. Nel 1822 Magendie pubblica sul*Journal de physiologie et pathologie expérimentale*i risultati di una serie di esperimenti che segnano la nascita della neurofisiologia. Recidendo negli animali, con un apposito scalpello, le radici anteriori e posteriori dei nervi che originano dal midollo spinale, osserva che se taglia le radici dorsali (posteriori) che vanno agli arti, gli animali perdono la sensibilità nelle parti corrispondenti del corpo, mentre se recide le radici ventrali (anteriori) la conseguenza è la paralisi dell'arto senza alcuna perdita di sensibilità. Egli effettua questo tipo di esperimento su diverse specie animali arrivando alla conclusione che le radici posteriori sono destinate alla sensibilità e quelle anteriori sono collegate al movimento. La scoperta viene confermata da Johannes Müller nel 1831, e nel 1835 lo stesso Müller pubblica la teoria delle energie specifiche nervose, per cui ogni modalità sensoriale è caratterizzata da una particolare e specifica forma di energia, nel senso che una stessa causa come l'elettricità o una pressione può stimolare tutti gli organi di senso, ma ognuno reagirà in modo differente. La teoria è esemplarmente dimostrata negli anni 1881-82 da Magnus Blix, che stabilisce sperimentalmente che stimolando elettricamente diversi punti della pelle si possono causare sensazioni di caldo e di freddo e che diverse zone cutanee sono responsabili della sensibilità termica, tattile e dolorifica. Naturalmente, il concetto implicito nella cosiddetta legge di Müller è stato perfezionato nel senso che agli inizi del Novecento Edgar Douglas Adrian dimostra che tutti i neuroni

utilizzano la stessa energia, cioè energia elettrica in forma di potenziali d’azione, e nel 1945 Roger Wolcott Sperry svela che è a livello della destinazione dei segnali nervosi nel cervello che si stabilisce la natura dell’esperienza.

Negli stessi anni in cui emergono le prime conoscenze sperimentali sulla fisiologia del movimento e dei sensi, Marie-Jean-Pierre Flourens, cercando di verificare sperimentalmente le idee frenologiche di Gall, effettua ablazioni su cervelli di diversi animali dimostrando che le principali divisioni anatomiche sono responsabili di funzioni diverse, ovvero che gli emisferi cerebrali sono responsabili delle funzioni cognitive superiori, che il cervelletto regola e integra i movimenti e che il midollo allungato controlla le funzioni vitali. Riassumendo nel 1825 i risultati degli esperimenti, Flourens conclude che le funzioni cognitive di livello superiore, che chiama percezioni, sono diffuse e che ogni area del cervello è equipotenziale rispetto a queste capacità.

Il punto di vista di Flourens dà inizio a una tradizione antilocalizzazionista o olistica nello studio dell’organizzazione anatomo-funzionale del cervello, che viene comunque messa in crisi da alcune scoperte risultanti da casi clinici e indagini*post mortem*sul sistema nervoso. Fra il 1861 e il 1865 Paul Broca scopre che lesioni della terza circonvoluzione frontale inferiore sinistra producono la perdita della facoltà del linguaggio motorio pur non implicando una paralisi dei muscoli usati in generale per la fonazione. Questo disturbo, successivamente denominato “afasia motoria” o “afasia di Broca”, è la prima disfunzione comportamentale precisamente correlata a specifiche lesioni e disfunzioni di un’area della corteccia e rappresenta la pietra miliare per una nuova teoria delle funzioni cerebrali. Si tratta anche della prima localizzazione di una specifica funzione cognitiva, più propriamente di uno specifico aspetto, quello motorio, della complessa funzione del linguaggio verbale, nonché della organizzazione funzionale asimmetrica dei due emisferi cerebrali in quanto localizzata esclusivamente nell’emisfero sinistro. Nel 1973 il neurologo e psichiatra Carl Wernicke studia un paziente colpito da ictus, che sebbene sia in grado di parlare e ascoltare, non capisce cosa gli si dice. Né comprende le parole scritte. Dopo la morte, Wernicke trova una lesione nella regione temporoparietale dell’emisfero sinistro. Conclude che quella regione è implicata nella comprensione del linguaggio.

Nel 1870 Gustav Fritsch ed Eduard Hitzig dimostrano sperimentalmente che stimolando elettricamente le regioni anteriori della corteccia cerebrale del cane si producono movimenti precisi nell’animale. Nel 1876 David Ferrier pubblica*The Functions of the Brain*, un’opera che resterà per decenni il punto di riferimento di un approccio localizzazionistico al cervello e che propone le prime “mappe” corticali, cioè le prime rappresentazioni topografiche del funzionamento della corteccia cerebrale. Le mappe di Ferrier diventano il punto di riferimento essenziale non solo per tutti quanti alla fine del secolo si dedicano alla esplorazione sperimentale sempre più dettagliata della neurofisiologia, ma anche, e forse soprattutto, per la neurochirurgia che proprio a partire dagli anni Ottanta si sviluppa rapidamente sulla base di una saldatura di grande portata e valenza euristica fra la clinica dei disturbi neurologici e neuropsicologici, la sperimentazione animale e i primi modelli della mente e del comportamento prodotti dalla psicologia scientifica; che nasce con la pubblicazione nel 1874 del fondamentale testo di Wilhelm Wundt*Principi di psicologia fisiologica*.

Nel frattempo iniziano a essere definite le caratteristiche anatomiche della corteccia cerebrale, sulla base delle differenze istologiche regionali di diverse parti della materia grigia. Le prime suddivisioni sono proposte da Theodor Meynert nel 1867, ma la svolta

nello studio della citoarchitettura corticale si ha quando Korbinian Brodmann pubblica nel 1909 una suddivisione in 52 aree discrete, basandosi sulla colorazione del corpo cellulare dei neuroni mediante il metodo inventato da Franz Nissl. Le aree di Brodmann sono state successivamente riviste e messe in relazione con le rispettive funzioni, e nel 1925 Constatin von Economo e Georg Koskinas pubblicano un monumentale volume sulla*Citoarchitettura della corteccia cerebrale dell'uomo*, in cui la corteccia viene suddivisa in 107 aree discrete. Lo studio della mielinoarchitettura del cervello, oltre che lo studio delle correlazioni fra stimolazione corticale e caratteristiche citoarchitettoniche sono condotti da Oscar e Cecile Vogt tra il 1919 e il 1926.

L'affermarsi della teoria del neurone

La prima unificazione teorica delle conoscenze sul sistema nervoso è dovuta all'affermazione e agli sviluppi della teoria neuronica, ovvero del neurone. Nel 1836 Robert Remak descrive assoni mielinizzati e non mielinizzati, mentre nel 1865 Otto Friederich Karl Deiters differenzia i dentriti e gli assoni. Nel 1873 Camillo Golgi inventa quindi il metodo di colorazione al nitrato d'argento e nel 1889 lo spagnolo Santiago Ramón y Cajal ipotizza che le cellule nervose, al pari di quelle degli altri tessuti, devono essere considerate come unità indipendenti. Il sistema nervoso, quindi, non va considerato, come voleva Camillo Golgi, sulla base delle sue osservazioni microscopiche, alla stregua di un reticolo continuo di fibre senza soluzione di continuità. L'affermazione della teoria neuronale di Ramón y Cajal segna una rivoluzione nello studio del sistema nervoso. Ciò è dimostrato peraltro dal fatto che i termini centrali del dizionario concettuale delle moderne neuroscienze vengono introdotti tutti successivamente all'elaborazione della teoria. I termini*dendrite*(una delle ramificazioni del neurone che trasporta il segnale nervoso in direzione centripeta) e*assone*(il collegamento del corpo cellulare di un dato neurone con altri neuroni) vengono coniati rispettivamente nel 1890 da Wilhelm His e nel 1896 da Albert von Kölliker; il termine*neurone*è proposto nel 1891 da Wilhelm von Waldeyer; la parola*sinapsi*nel 1897 da Charles Scott Sherrington come nome di una ancora ipotetica struttura di contiguità, ma di non continuità tra neuroni.

La scoperta dei meccanismi della trasmissione nervosa e gli sviluppi della neurofarmacologia

L'affermazione della dottrina neuronica impone alla ricerca il problema di come l'impulso nervoso possa propagarsi attraverso la discontinuità della sinapsi.

La prima ipotesi sulla mediazione chimica nell'impulso nervoso è legata alle ricerche sui meccanismi delle regolazioni cardiovascolari, in particolare alla scoperta dell'azione dell'estratto di ghiandola surrenale sul sistema cardiovascolare fatta da George Oliver ed Edward Albert Sharpey-Schafer nel 1894. Nel tentativo di interpretare i meccanismi fisiologici di tale fenomeno, il fisiologo inglese Thomas Renton Elliot ipotizza nel 1904 che i nervi del sistema nervoso simpatico possano agire liberando adrenalina.

In questo stesso periodo, John Newport Langley elabora un complesso modello teorico di trasmissione nervosa chimicamente mediata. Nei suoi studi sull'antagonismo fra nicotina e curaro nelle terminazioni nervose del muscolo di rana, Langley osserva che l'effetto stimolante della nicotina persisteva anche dopo la denervazione. Questo fatto costituiva una notevole anomalia per la teoria elettrica della trasmissione nervosa e dell'eccitazione muscolare. Langley interpreta il fenomeno ipotizzando che la mediazione

chimica dell'impulso nervoso si realizzi attraverso l'azione di una sostanza recettiva che reagisce ai farmaci secondo le leggi della chimica.

Altri studi farmacologici, condotti nei primi vent'anni del Novecento soprattutto da Henry Hallet Dale, indicano un possibile ruolo dell'acetilcolina nella conduzione dell'impulso nervoso nel sistema parasimpatico. Sulla base di queste evidenze, nel 1921, il farmacologo austriaco Otto Löwi mette a punto un protocollo sperimentale col quale dimostra che la trasmissione nervosa è un fenomeno neuroumorale mediato a livello delle terminazioni nervose da sostanze con azione farmacologica potente e specifica.

Col progresso delle tecniche sperimentali, soprattutto istologiche, istochimiche e in virtù della disponibilità di nuove molecole attive sul sistema nervoso, nuovi neurotrasmettitori vengono rapidamente scoperti nel sistema nervoso centrale. La noradrenalina viene identificata come neurotrasmettitore nel 1947; la serotonina, già isolata nell'intestino da Vittorio Ersparmer nel 1937, ma allora chiamata enteramina, viene individuata, isolata e cristallizzata come sostanza vasocostrittrice nel siero da Irvine Heinley Page e da Maurice M. Rapport e perciò chiamata serotonina nel 1948; la dimostrazione del ruolo dell'acido gamma-aminobutirrico (GABA) nella fisiologia delle sinapsi inibitorie encefaliche da Harry Grundfest presso i Marine Biological Laboratories a Woods Hole nel Massachusetts, nel 1958, lo stesso anno in cui Arvid Carlsson dimostra la presenza della dopamina nel cervello.

L'evoluzione dell'elettrofisiologia e le sue applicazioni allo studio delle funzioni integrate del cervello

Le tappe fondamentali della storia dell'elettrofisiologia sono determinate soprattutto dalle innovazioni delle tecniche di misurazione e registrazione dei fenomeni elettrici: il galvanometro per la scoperta del potenziale d'azione verso la metà dell'Ottocento e l'elettrometro capillare per la dimostrazione nel 1899 del periodo refrattario dei nervi, quella proprietà elettrofisiologica per cui una fibra nervosa non può scaricare immediatamente dopo aver condotto un impulso nervoso; acquisizione con cui si accerta che le fibre nervose trasmettono l'informazione attraverso schemi di impulsi discreti piuttosto che flussi continui. Così anche nel Novecento il primo significativo progresso nelle indagini elettrofisiologiche si deve a una innovazione negli strumenti di rilevazione dei processi elettrici nell'organismo, l'elettrometro a corda con cui nel 1902 Wilhelm Einthoven esegue il primo elettrocardiogramma della storia.

Attraverso l'elettrometro a corda Julius Bernstein descrive l'eccitazione nervosa come scomparsa della polarizzazione dello stato di riposo, cioè come depolarizzazione successiva a un improvviso aumento della permeabilità ionica della membrana neuronale. L'idea di Bernstein, che sarà indicata come teoria di membrana dell'eccitazione, suggerisce finalmente la via corretta per la descrizione dei fenomeni di trasmissione e conduzione nervosa: nella propagazione di un'onda di depolarizzazione attraverso le fibre nervose. Lo studio dei fenomeni elettrofisiologici si sposta così finalmente verso le proprietà della membrana cellulare, e questa struttura di separazione ancora grossolanamente descritta tra il mezzo interno e il mezzo esterno, inizia ad assumere una connotazione chimico-fisica.

La svolta cruciale nella storia delle indagini sulla natura dell'impulso nervoso giungerà diversi anni più tardi, con lo sviluppo degli amplificatori termoionici e con il loro uso unito a quello del tubo a raggi catodici nell'oscilloscopio introdotto nel 1921 da Herbert Gasser e

Joseph Erlanger alla Washington University di Saint Louis.

Negli anni immediatamente successivi, l'oscilloscopio a raggi catodici permette a Edgar Douglas Adrian di analizzare finalmente i meccanismi di codifica elettrofisiologica dei segnali nervosi fino al livello del singolo neurone. Negli anni Venti, Adrian è già noto per aver dimostrato, nel 1914, il principio tutto-o-nulla del segnale elettrico, quella proprietà dell'eccitabilità nervosa per cui un neurone scarica o meno rispetto a una soglia di stimolazione, indipendentemente da quanto lo stimolo superi o sia al di sotto della soglia stessa.

Nel 1926, Adrian riesce a studiare l'attività elettrica di una cellula nervosa isolata. I risultati di questo esperimento epocale segnano l'inizio della neurofisiologia contemporanea, in particolare perché stabiliscono definitivamente che una modulazione a codice di impulsi è il mezzo attraverso cui le cellule nervose codificano l'informazione.

Allo stesso modo dei progressi nella strumentazione per la misurazione dei segnali elettrici, anche gli sviluppi dei modelli sperimentali sono stati determinanti nell'evoluzione della neurofisiologia. A questo proposito va ricordata l'introduzione nella prassi sperimentale dell'assone gigante del calamaro a opera di John Zacharias Young nel 1936.

Attraverso questo preparato Alan Lloyd Hodgkin e Bernard Katz dimostrano che il potenziale d'azione del nervo del calamaro diminuisce di ampiezza riducendo la concentrazione extracellulare del sodio. Ciò suggerisce che l'impulso nervoso sia la conseguenza di una modificazione specifica della permeabilità di membrana indotta dallo stimolo elettrico. Durante il trasporto dell'impulso nervoso avviene cioè sulla membrana il passaggio da una permeabilità selettiva al potassio a una permeabilità selettiva al sodio. La teoria di Hodgkin e Katz e il carattere attivo della neurotrasmissione vengono dimostrati conclusivamente nel 1952 grazie all'utilizzo di una innovazione strumentale, la tecnica del*voltage-clamp*sviluppata nel 1949.

Negli anni successivi, le indagini hanno chiarito il meccanismo della permeabilità agli ioni e del flusso ionico implicato nell'eccitabilità di membrana e nella conduzione dell'impulso nervoso a livello molecolare. Ancora una volta, in questo senso, più che gli sviluppi concettuali, determinante è stato il progresso delle tecniche di indagine: l'invenzione, nel 1976, da parte di Erwin Neher e Bert Sakmann della tecnica del*patch-clamp*per registrare gli eventi elettrici elementari della membrana, la corrente che passa attraverso una singola molecola del meccanismo di permeazione presente nella struttura di membrana. Le registrazioni a*patch-clamp*hanno dimostrato conclusivamente che la corrente di membrana è legata al passaggio selettivo di ioni attraverso strutture proteiche incastonate nella membrana stessa, i canali ionici.

La scoperta dell'elettroencefalografia

È Hans Berger, nel 1924, il primo studioso a utilizzare il galvanometro per registrare l'attività elettrica del cervello in soggetti umani, con l'obiettivo dichiarato di "oggettivare l'anima". Nelle sue osservazioni, Berger rileva i due tipi di attività elettrica cerebrale normale: il ritmo alfa e il ritmo beta, proponendo il termine elettroencefalogramma per indicare questa nuova tecnica di analisi delle funzioni del sistema nervoso. Al di là dell'importanza della registrazione dell'attività elettrica del cervello, il significato delle osservazioni di Berger risiede nella conclusione stabilita fra i mutamenti dei ritmi elettrici e

quelli degli stati di coscienza.

Pubblicate nel 1929, le ricerche di Berger vengono accolte con grande scetticismo. La comunità scientifica ritiene infatti che i tracciati EEGrafici di Berger costituiscano degli artefatti, data la natura ancora imprecisa delle misurazioni di voltaggi bassi come quelli cerebrali da parte di questi primi apparecchi. Soltanto nel 1935 il perdurante scetticismo viene definitivamente superato con una dimostrazione plateale dell'origine nervosa delle onde cerebrali offerta da parte di Edgar Douglas Adrian e Brian Matthews nel corso di una seduta della Società Inglese di Fisiologia, utilizzando l'oscilloscopio a raggi catodici.

Neurobiologia degli stati di coscienza

L'evoluzione delle tecniche di indagine elettrofisiologica e l'affermazione dell'elettroencefalografia sono state peraltro determinanti per la comprensione dei meccanismi di regolazione degli stati di coscienza. Un primo contributo importante in tal senso si deve negli anni Trenta agli studi di Frederic Bremer. Osservando gli effetti della resezione delle fibre sensoriali afferenti a vari livelli dell'encefalo, Bremer dimostra che il sonno e la veglia non sono processi passivi e regolati dall'esterno, dalla presenza o dall'assenza di stimoli sensoriali. Il preparato sperimentale di Bremer indica l'esistenza di un sistema di controllo attivo situato nel tronco cerebrale. Sarà Giuseppe Moruzzi a chiarire definitivamente la questione con la scoperta del sistema reticolare, fatta assieme a Horace Magoun nel 1949, e con le successive ricerche condotte su questo apparato fisiologico col suo gruppo di collaboratori a Pisa. Lo studio dei correlati neurali della coscienza è diventato un programma di ricerca di grande rilevanza per le neuroscienze a partire dagli anni Ottanta, quando ha avuto inizio uno scambio proficuo di punti di vista sul tema tra neuroscienziati, psicologi e filosofi. Diversi autori hanno cominciato a elaborare teorie della coscienza in cui tentano di spiegare le fenomenologie psicologiche dell'esperienza cosciente a partire da attività e interazioni tra diverse parti del cervello. La caratterizzazione delle basi neuronali degli stati di coscienza assume una rilevante valenza clinica, in quanto mancano criteri neurologici affidabili per valutare i disturbi della coscienza.

Neuroscienze e comportamento: il problema delle emozioni

Un altro importante capitolo della ricerca neuroscientifica, anche per le sue implicazioni cliniche, è stato quello della ricerca sulla biologia delle emozioni.

Agli inizi del Novecento questo filone di indagine si ispira alla teoria periferica delle emozioni proposta tra il 1884 e il 1885 dal filosofo e psicologo americano William James e dal fisiologo danese Carl Lange, secondo la quale gli stati affettivi vanno considerati effetto della percezione delle reazioni fisiologiche innescate da eventi in cui è in gioco l'integrità, ovvero la sopravvivenza dell'individuo o della specie.

Nei primi due decenni del Novecento i progressi nella caratterizzazione delle reazioni fisiologiche concomitanti alle emozioni dimostrano l'inconsistenza della teoria James-Lange e indirizzano decisamente la ricerca verso la localizzazione dei centri cerebrali implicati nelle emozioni. Prima organica espressione di questo nuovo orientamento è la cosiddetta teoria talamica, formulata nel 1927 dal fisiologo statunitense Walter Bradford Cannon e così chiamata in quanto identificava il centro organizzatore della risposta emotiva nel nucleo del talamo.

Il grado crescente di risoluzione degli strumenti e delle tecniche di indagine dà impulso a una progressiva focalizzazione dell'approccio localizzazionistico. Un allievo di Cannon, Philip Bard, osservando nei gatti che le risposte emotive integrate cessano a seguito dell'asportazione dell'ipotalamo, ipotizza che questo centro nervoso profondo sia la struttura centrale per l'organizzazione e l'espressione delle emozioni.

Un importante avanzamento nelle tecniche di indagine sperimentale sul cervello è in quegli anni la generalizzazione dell'uso del metodo stereotassico. Il metodo stereotassico permette di posizionare in modo preciso e riproducibile elettrodi nelle strutture profonde del cervello degli animali da esperimento, attraverso un sistema a tre coordinate in grado di localizzare i nuclei sottocorticali. Lo stereotassico, così, consente di stimolare i centri profondi del cervello senza procedimenti chirurgici. Diventa quindi possibile osservare i meccanismi dell'ipotalamo finalmente privi delle inevitabili alterazioni funzionali prodotte dalle tecniche invasive usate per raggiungere e stimolare questo centro cerebrale profondo.

L'applicazione dello stereotassico al problema della localizzazione dei centri emotivi consente di identificare la complessa planimetria funzionale dell'ipotalamo. In questo filone di ricerca si distinguono le indagini di Walter Hess, condotte su animali svegli, con elettrodi impiantati nel cervello e collegati a lunghi cavi flessibili. In questo modo, Hess può studiare gli effetti della stimolazione elettrica mentre gli animali sono liberamente impegnati nelle loro normali attività. I risultati degli esperimenti così condotti dimostrano che l'ipotalamo è suddivisibile in due regioni, ognuna deputata al controllo di due opposti schemi emotivi e comportamentali, quelli funzionali alla lotta e alla fuga e quelli finalizzati al reintegro e al recupero delle energie e alla riproduzione.

Una visione meno localizzazionistica e semplificata di quelle sopra esposte, frattanto, viene fornita dal medico francese James Papez. Alla fine degli anni Trenta, sulla base di evidenze cliniche e anatomiche, Papez propone di correlare le emozioni a un insieme funzionale di strutture del cervello definite*lobo limbico*da Paul Broca nel 1878, strettamente connesse all'ipotalamo e contenenti l'ippocampo, il nucleo dell'amigdala e del setto; un'organizzazione funzionale capace di integrare le diverse dimensioni del fatto emotivo, da quella fisiologica e omeostatica a quella cognitiva.

Neurofarmacologia delle emozioni

Con l'affermazione della neurofarmacologia e con la progressiva caratterizzazione delle possibili correlazioni tra neurotrasmettitori e comportamenti affettivi, il programma localizzazionistico trova in prima istanza un nuovo fecondo campo di applicazione. Si è tentato di individuare le dimensioni particolari dell'universo emotivo con le funzioni di specifici mediatori chimici dell'impulso nervoso, in particolare le cosiddette amine biogene, noradrenalina, serotonina e dopamina. Tra il 1950 e il 1970, però, le acquisizioni sui correlati biologici delle risposte affettive dimostrano la natura eterogenea ma integrata delle dimensioni fisiologiche in gioco, da quelle metaboliche a quelle del sistema nervoso centrale. Importanti a questo proposito le scoperte realizzate dalla neuroendocrinologia e quelle sui fenomeni della neurosecrezione, in particolare le scoperte dei fattori di rilascio ipotalamici che, proprio applicate alla comprensione del fatto emotivo, dimostrano le fitte correlazioni tra sistemi fisiologici diversi, le influenze e le reciproche regolazioni tra i processi endocrini, autonomici, cerebrali e immunitari. La scoperta dell'importanza dell'ubiquità funzionale di molti fattori e messaggeri chimici endogeni e delle

corrispondenze funzionali tra sistemi ha così dimostrato in modo definitivo che l'organizzazione dell'attività nervosa non si esaurisce soltanto in una struttura connessionistica fatta di vie nervose e sinapsi, ma include anche un sistema proprio di segnali chimici in grado di codificare e comunicare le informazioni in maniera estesa, persistente, precisa.

La costruzione del cervello

Il superamento del classico paradigma connessionistico è legato anche agli studi su altri fattori e processi chimici cruciali nella costruzione del sistema nervoso centrale e nelle dinamiche epigenetiche che modellano il cervello attraverso l'influenza delle esperienze. Questo campo di indagine viene sostanzialmente aperto negli anni Quaranta dalle ricerche di Roger Wolcott Sperry e si afferma definitivamente negli anni Sessanta in seguito alla scoperta del fattore di crescita dei nervi, l'NGF, da parte di Rita Levi Montalcini.

Sperry aveva iniziato a lavorare su problemi di sviluppo del sistema nervoso con Karl Lashley e Paul Weiss. In particolare con quest'ultimo, Sperry indaga, con ingegnose tecniche di omotrapianto sugli animali, i processi di reinnervazione e di rigenerazione delle fibre nervose, scoprendo il carattere specifico delle connessioni tra parti del corpo e organizzazione del sistema nervoso.

Proseguendo le ricerche neuroembriologiche, Sperry dimostra l'impossibilità di spiegare il carattere preordinato della ricostruzione dei circuiti nervosi facendo semplicemente riferimento a processi meccanici. Nel 1943 inizia così a ipotizzare che la specificità dell'indirizzamento delle proiezioni nervose dipenda da intrinseche qualità fisico-chimiche proprie di ogni connessione. Egli propone così di spiegare la rigenerazione come un processo promosso e regolato da fattori di crescita biochimici. Nei dieci anni successivi Sperry elabora compiutamente il modello della chemoaffinità, secondo cui le fibre nervose sono guidate da un doppio gradiente chimico allo stesso tempo del bersaglio e della fibra a esso afferente; una teoria che costituisce ancora oggi lo schema interpretativo per la comprensione e l'indagine sui processi di formazione sinaptica.

Sperry va ricordato anche per aver individuato, insieme a Ronald Myers nel 1953, la sindrome da disconnessione tra emisferi cerebrali negli animali. È una scoperta che avvia un importante progetto di ricerca che porterà lo stesso Sperry e Michael Gazzaniga nel 1961 ad accertare nell'uomo l'esistenza di una specifica e differenziale organizzazione degli emisferi del cervello e a dare impulso così ai fondamentali studi sulle specializzazioni e lateralizzazioni funzionali degli emisferi cerebrali.

Nello stesso periodo in cui Sperry elabora il modello della chemoaffinità, la Levi Montalcini avvia il filone di ricerca decisivo per la scoperta dell'NGF, iniziando a lavorare sull'embrione di pollo con innesti di sarcoma 180, un tumore maligno del topo. I particolari effetti di questo trapianto sulla crescita e distribuzione delle fibre nervose suggeriscono alla Levi Montalcini l'idea che le cellule tumorali del sarcoma rilascino una qualche sostanza diffusibile in grado di stimolare la differenziazione e la crescita delle cellule nervose recettive alla sua azione.

Negli anni successivi la Levi Montalcini riproduce gli esperimenti sull'embrione di pollo in preparati di tessuto nervoso coltivati*in vitro*. Nel 1954 con la collaborazione di Stanley Cohen arriva a isolare e identificare una frazione nucleo-proteica tumorale in grado di

stimolare la crescita dei nervi, che viene chiamata*nerve gowth factor*(NGF), e di cui viene rapidamente determinata la natura proteica, il peso molecolare e le proprietà fisico-chimiche.

Nel 1958 si identifica un'altra ricca sorgente di NGF nelle ghiandole sottomandibolari del topo. Cohen estrae la molecola attiva dell'NGF e la Levi Montalcini riproduce tutti gli esperimenti sino ad allora condotti ottenendo di nuovo gli stessi risultati.

A questo punto va chiarita la questione dell'eventuale ruolo di questa molecola nel normale sviluppo embriologico del sistema nervoso. Nel 1959, un esperimento condotto con un antisiero specifico contro l'NGF iniettato in cavie ai primi giorni di vita prova che l'inattivazione dell'NGF endogeno determina una marcata atrofia dei gangli simpatici: è la dimostrazione che l'NGF costituisce un fattore fondamentale nel normale sviluppo del sistema nervoso.

Dal 1960 in poi vengono determinati i meccanismi d'azione dell'NGF, le relazioni con i recettori, i vari ruoli funzionali, l'identità chimica, la dimensione genetica, l'interazione col sistema nervoso centrale, con quello immunitario e col sistema endocrino, l'influenza sul comportamento.

La ricerca sull'NGF ha aperto inoltre il filone di studio relativo ai fattori di crescita ed è così diventata un programma di indagine a carattere paradigmatico che ha mutato il volto e indicato nuove frontiere della ricerca neuroscientifica.

Neuroscienze e funzioni cognitive

La struttura concettuale che informa e orienta lo studio neuroscientifico delle funzioni cognitive emerge nei circa cinquant'anni che vanno dalla definizione della teoria neuronale di Ramón y Cajal alla teoria delle assemblee cellulari formulata nel 1949 da Donald Hebb. Questo modello teorico si basa sull'idea che l'apprendimento e i contenuti mnestici (legati alla memoria) dipendano da cambiamenti nella forza e nell'efficienza di specifiche connessioni sinaptiche. Questa impostazione concettuale ha determinato la divisione e l'avvicendarsi di due diversi filoni di ricerca nello studio della neurobiologia della memoria e dell'apprendimento: l'indagine sui sistemi dell'apprendimento e della memoria e la questione della natura molecolare dell'apprendimento e della memoria. Il primo, che caratterizza tutti i lavori iniziali di neuroscienze cognitive, tenta di comprendere dove vengano immagazzinati gli apprendimenti e i contenuti di memoria e in che modo i circuiti neurali lavorino assieme per fissare, analizzare e richiamare le memorie. Il secondo invece si è concentrato sui meccanismi di modificazione sinaptica alla base dell'apprendimento e dei processi mnestici.

Le scoperte relative alla localizzazione cerebrale delle funzioni linguistiche e motorie della seconda metà dell'Ottocento avevano imposto un modello teorico localizzazionistico e promosso un programma di ricerca teso alla mappatura delle funzioni cognitive e in particolare della memoria. Agli inizi del Novecento il paradigma localizzazionista viene ulteriormente rafforzato dalla scoperta di Paul Flechsig di differenze regionali nella maturazione della sostanza bianca e della corteccia cerebrale sulla mielogenesi (il processo di formazione della guaina mielinica che inizia durante la vita endouterina e si completa dopo la nascita, portando a termine la maturazione del sistema nervoso) e dai riscontri sulla topografia istologica della corteccia di Korbinian Brodmann.

Tuttavia, già in quel periodo diviene evidente la debolezza dell'approccio localizzazionistico al problema dell'individuazione della sede delle funzioni cognitive. Nel 1902 Shepherd Ivory Franz dimostra che l'ablazione di porzioni anche molto vaste di tessuto cerebrale negli animali non impedisce il ricordo dei comportamenti appresi né nuovi apprendimenti.

Proseguendo le ricerche di Franz, Karl Spencer Lashley dimostra l'impossibilità di localizzare singole tracce di memoria, i cosiddetti engrammi, in alcuna parte del cervello. Sulla base di questi risultati, Lashley formula la teoria dell'azione di massa o della facilitazione di massa e la teoria dell'equipotenzialità, che spiega gli apprendimenti e il ricordo come risultato dell'attività di meccanismi interconnessi e diffusi ovvero il prodotto della riorganizzazione di un esteso sistema di associazioni, di interrelazioni tra milioni di neuroni delle diverse aree del cervello.

Negli stessi anni in cui Lashley negava la possibilità di localizzare l'engramma, il neurochirurgo americano Wilder Penfield produce le prime precise evidenze sulla localizzazione delle strutture cerebrali necessarie all'apprendimento e alle funzioni mnestiche.

Penfield e il suo gruppo neurochirurgico usano la stimolazione elettrica su pazienti in anestesia locale per mappare precisamente i foci epilettogeni prima della loro effettiva escissione. La stimolazione corticale su pazienti svegli permette quindi a Penfield di disegnare una mappa accurata della rappresentazione dei muscoli sulla corteccia motrice precentrale e di precisare la proiezione della sensibilità corporea sulla corteccia post-centrale: l'*homunculus*motorio e quello somatosensitivo.

Nel 1933, Penfield scopre in un paziente che la stimolazione elettrica della corteccia temporale può produrre il recupero mnestico di esperienze del passato. La ripetizione di questa esperienza in molti altri suoi pazienti indica il coinvolgimento di questa regione corticale nella memoria. Un contributo importante in questa direzione viene nel 1957, quando William Scoville e Brenda Milner descrivono il caso di H.M., un paziente epilettico cui nel 1953 era stata praticata la rimozione bilaterale di due terzi anteriori dell'ippocampo, del giro paraippocampale e dell'amigdala e che a seguito di ciò sviluppava una grande forma di amnesia anterograda. Lo studio di H.M. avvalora la distinzione già formulata tra questa memoria (o memoria di lavoro) e la memoria a lungo termine ma dimostra anche la complessità dei sistemi della memoria e il carattere non unitario di questa facoltà cognitiva, per cui dovevano essere riconosciute almeno due diverse modalità funzionali: una di tipo dichiarativo e una di tipo procedurale. Col progredire delle ricerche questa semplice tassonomia dicotomica è stata finemente articolata in una visione, fondata su chiare risultanze neurobiologiche, che la memoria è composta di sistemi multipli e distinti centrati su strutture encefaliche diverse ma correlate, come soprattutto l'ippocampo, l'amigdala, il neostriato e il cervelletto.

L'approccio molecolare allo studio delle funzioni cognitive emerge alla fine dell'Ottocento, quando Santiago Ramón y Cajal ipotizza che le basi biologiche dell'apprendimento siano da individuare nella proliferazione delle fibre cellulari e nel potenziamento delle connessioni tra neuroni.

All'inizio del Novecento, Georg Elias Müller, docente all'Università di Gottinga e il suo allievo Alfons Pilzecker introducono l'idea di consolidamento, un altro fondamentale

concetto per la definizione delle basi teoriche delle ricerche sui correlati cellulari e molecolari dell'apprendimento e della memoria. Negli ultimi anni dell'Ottocento, lo psichiatra italiano Eugenio Tanzi, concettualizza, partendo dagli studi istologici di Ramón y Cajal, la "plasticità neurale", cioè inaugura la riflessione sui meccanismi nervosi che mediano le modificazioni anatomo-funzionali del cervello in relazione ai processi di apprendimento.

Nel 1949 Donald Hebb propone la teoria della doppia traccia della memoria: una responsabile della registrazione "a breve termine" attraverso processi di riverberazione dell'attività neuronale e una seconda traccia che subentra alla prima con la stabilizzazione dei circuiti riverberanti e la codifica delle informazioni in forma duratura.

Ricerche che dimostrano gli effetti dell'apprendimento e dell'esperienza differenziale sulla chimica e sull'anatomia fine delle reti nervose cerebrali, sono pubblicate per la prima volta agli inizi degli anni Sessanta. Successivamente, nel 1971, Mark Rosenzweig, in uno studio ormai classico, dimostra che i cambiamenti nella struttura e nella densità delle reti nervose prodotti dall'esperienza individuale sono legati a mutamenti nel rapporto RNA/DNA e cioè da modificazioni della sintesi proteica, oggi diremmo dalla modulazione ambientale della regolazione dell'espressione genica, delle funzioni di trascrizione.

Più recentemente, negli anni Ottanta, Eric Kandel ha dimostrato elegantemente in una serie di innovativi esperimenti su*Aplysia*, un piccolo mollusco marino, come le connessioni sinaptiche possono essere modificate a lungo termine o permanentemente dalla regolazione dell'espressione genica mediata dall'apprendimento.

La psichiatria

di Stefano Canali e Gilberto Corbellini

Le origini della psichiatria

La nozione moderna di malattia mentale si è concretizzata a partire dalla svolta dualistica intrapresa da René Descartes, che propone una separazione ontologica tra mente e corpo, nonché come conseguenza della definizione di John Locke della follia come sintomo di una patologia fisica dovuta a un cattivo funzionamento dell'interazione tra la mente e il corpo. Con Descartes la dimensione mentale può essere pensata come indipendente o autonoma rispetto a quella somatica o materiale, mentre a partire da Locke le malattie della mente possono essere spiegate come cattive associazioni di idee o passioni (cioè idee o passioni confuse) riconducibili a esperienze traumatiche o disordinate.

Il concetto per cui esisterebbe una dimensione mentale della patologia è fatto proprio in modo operativo da Philippe Pinel, che definisce la follia appunto una "disfunzione mentale" dovuta a un'alterazione nell'espressione delle passioni – in questo senso si orienta poi soprattutto l'allievo più famoso di Pinel, Jean-Etienne Dominique Esquirol – in contrapposizione all'orientamento popolare e religioso prevalente che non lo considera un problema di natura medica. In pratica, Pinel medicalizza l'alienazione mentale, nello spirito del ritorno a Ippocrate che ha caratterizzato la clinica del Settecento. Però mentre sul piano diagnostico Pinel inventa una psicopatologia fondata sulla nosologia, sul piano del trattamento segue le esperienze non mediche di trattamento "morale" della follia.

Tra il 1822 e il 1826 Antoine Bayle descrive l'evoluzione anatomo-clinica della paralisi generale progressiva o demenza paralitica, che ritiene causata da un'infiammazione cronica delle meningi e che agli inizi del XIX secolo si scoprirà trattarsi, in realtà, di neurosifilide. Di fatto, si tratta del primo concetto anatomo-clinico, cioè di correlazione tra una manifestazione clinica e una lesione anatomica, applicabile ai disturbi del comportamento. Per Bayle la paralisi progressiva è un'entità clinica specifica, dovuta a una lesione organica, e non la complicazione di una malattia mentale. Lo stesso discorso si può far a quel punto valere per la maggior parte delle "alienazioni mentali". Nella seconda metà dell'Ottocento la psichiatria tende a diventare sempre più organicista e biologica, ovvero come diceva Wilhelm Griesinger una branca della patologia del cervello. Al di là del fatto che si riuscissero a trovare i correlati anatomo patologici dei disturbi nervosi.

Nella seconda metà dell'Ottocento la fisiologia prende il sopravvento sulla anatomia come fondamento della spiegazione e definizione eziologica della malattia, e il concetto neurofisiologico della malattia nervosa si afferma sulla spinta di una concezione "degenerativa" della malattia mentale e nel contesto della trasformazione in senso fisiopatologico e sperimentale della medicina. Con Emil Kraepelin e l'affermarsi della scuola tedesca la malattia mentale viene concettualizzata secondo i nuovi modelli biologici della fisiopatologia e della biochimica del sistema nervoso, cercando di catturarne le regolarità al di là della variabilità clinica individuale. Da un punto di vista medico, si tratta di una condizione di cui si deve cercare una diagnosi medica basata su segni e sintomi, che rimandi all'identificazione di processi patologici sottostanti. La strategia terapeutica torna a quel punto a prefigurare la possibilità di trattamenti fisici: le famose terapie somatiche.

Psicologia e medicina

La psichiatria contemporanea si è, a sua volta, sviluppata da due distinte tradizioni epistemologiche che per tutto il Novecento si sono fronteggiate senza riuscire mai a trovare una reale sintesi. Da un lato troviamo il modello psicologico nelle sue caratterizzazioni iniziali di tipo introspettivo e sperimentale e quindi nelle sue più recenti e influenti versioni di tipo psicodinamico (ovvero psicanalitico) e cognitivo. Il secondo modello epistemologico della psichiatria è invece quello medico, scaturito dalla neurologia e perciò tendente a concettualizzare la malattia mentale secondo gli schemi interpretativi e i richiami alle basi anatomo-funzionali attraverso cui la medicina spiega le patologie somatiche e in seguito strettamente intrecciato alla psicofarmacologia e alle neuroscienze.

Nel corso del Novecento l'elaborazione teorica nelle due tradizioni, l'accumulazione di esperienze ed evidenze cliniche, nonché, a partire dalla metà del secolo, la formidabile espansione delle conoscenze di base sulle funzioni del sistema nervoso e del cervello hanno progressivamente accentuato la frattura tra i due sistemi epistemologici. Dagli anni Cinquanta, la tradizione psicologica e psicodinamica, a sua volta, si è scissa in due vaste aree sempre più indipendenti l'una dall'altra. L'approccio psicologico ha mantenuto e anzi rafforzato i legami con la ricerca sperimentale (in particolare con la neuropsicologia, la psicologia fisiologica, l'etologia, l'intelligenza artificiale) ed elaborato approcci interpretativi e terapeutici con richiami a modelli animali, spiegazioni scientifiche e comunque aperti all'obiettivazione degli elementi teorici di fondo e alla misurazione nella procedura diagnostica e terapeutica, come quello cognitivo-comportamentale. Di contro, la distanza da riferimenti obiettivi e dalle scienze di base ha favorito in ambito psicodinamico una straordinaria proliferazione di sistemi dottrinali e pratiche cliniche: uno sgretolamento disciplinare che ha certamente accelerato il tramonto delle terapie psicodinamiche avviato dalla rivoluzione psicofarmacologica a partire dal 1950.

Le origini della tradizione biomedica

La tradizione biomedica ha origine nella seconda metà dell'Ottocento per un complesso di trasformazioni teoriche, pratiche e istituzionali.

Tra queste vanno ricordate il progressivo avvicinamento della psichiatria alla neurologia e alla discipline di base; l'innesto dell'insegnamento e della ricerca all'interno dei manicomi; la creazione di cliniche psichiatriche e la loro unificazione a quelle neurologiche, dedicate finalmente all'insegnamento e alla ricerca piuttosto che alla sola custodia e istituzionalizzazione dei malati all'interno degli ospedali universitari; la nascita della farmacologia e l'avvio dell'uso di sostanze attive sul sistema nervoso centrale per l'indagine sui processi mentali.

Agli inizi del Novecento, e almeno sino agli anni Trenta, la schiacciante affermazione della psicoanalisi frena decisamente gli sviluppi dell'approccio biomedico. Pur minoritario, l'indirizzo biologico in psichiatria viene alimentato così soprattutto da una serie di scoperte piuttosto casuali sull'efficacia di alcuni trattamenti fisici della malattia mentale talora estremamente brutali, nonché dalle prime sistematiche osservazioni sulla genetica dei disturbi psichici, come quelle compendiate nel 1916 dal tedesco Ernst Rüdin nella prima monografia dedicata all'ereditarietà delle patologie psichiatriche.

Il primo tentativo di riaffermazione della psichiatria a indirizzo biologico si intreccia

con i progressi nella comprensione dell'eziopatogenesi e nel trattamento della sifilide. Largamente presente ancora agli inizi del XX secolo, la sifilide è responsabile di larga parte delle sindromi psicotiche croniche allora diffuse.

Nel 1883, al manicomio di Vienna, Julius von Wagner-Jauregg nota la remissione della psicosi in una sua paziente affetta dall'erisipela, un'infezione da streptococchi che provoca l'infiammazione delle mucose e della pelle. Sulla base di questa osservazione, Wagner-Jauregg pubblica alcuni anni più tardi un lavoro in cui ipotizza la possibilità di curare i disturbi psicotici con la febbre, in particolare quelli causati dalla sifilide. Nel giugno del 1917, Wagner-Jauregg inocula il sangue di un paziente affetto da malaria a un medico con gravi sintomi psichiatrici da neurosifilide. Nel giro di poche settimane, gli attacchi febbrili risolvono le manifestazioni psichiatriche. Entro la fine dell'anno, Wagner-Jauregg dimostra l'efficacia della malarioterapia su altri otto pazienti sifilitici dementi. Con tutti i suoi limiti, peraltro seri, la malarioterapia costituisce una scoperta epocale, in quanto rappresenta il primo effettivo superamento del nichilismo terapeutico che sino allora affligge la psichiatria. La terapia della febbre, inoltre, dimostra la base organica delle malattie mentali e la possibilità di intervenire su di esse attraverso terapie biologiche.

Le terapie da shock

L'idea che traumi, shock, convulsioni e ipertermia possano in qualche modo contrastare i sintomi psicotici non è una scoperta del Novecento ma appartiene alla storia della nostra tradizione medica, giustificata col principio dell'allopatia, elemento fondativo del trattamento medico occidentale,*contrariorum contraria esse remedia*.

La prima shock-terapia a larga diffusione è l'induzione del coma insulinico, messa a punto e praticata per la prima volta a Vienna nel 1933 da Manfred Joshua Sakel. La terapia risulta però piuttosto lunga e dolorosa. Il coma ipoglicemico, noto come la*dose coma*, viene indotto una volta al giorno, con un giorno di riposo la settimana. La cura completa comporta dalle 90 alle 120 dosi coma. Lo shock insulinico provoca, prima del coma, contrazioni cloniche, spasmi muscolari, tremori generalizzati, riflessi patologici: manifestazioni che talora sfociavano in un vero e proprio accesso epilettico. Sulla base di queste evidenze e ipotizzando l'esistenza di un antagonismo tra epilessia e schizofrenia, lo psichiatra ungherese Joseph Ladislas von Meduna, introduce nel 1937 la terapia convulsiva con shock indotto da cardiazol o metrazol, ossia sostanze eccitative in grado di aumentare la capacità del respiro e del sistema circolatorio.

La terapia in poco tempo si diffonde ampiamente a livello internazionale, nonostante la sua notevole brutalità. Prima di portare alla convulsione e quindi alla perdita di coscienza, l'iniezione di cardiazol infatti instaura nei pazienti una rigidità e un pallore cadaverici, accompagnati a sensazioni di morte. Questo particolare e penoso stato si fissa nella memoria del paziente, a differenza degli spasmi tonici generalizzati cancellati dall'amnesia postconvulsiva. Da qui la forte opposizione dei pazienti alla prosecuzione della cura. Tale inconveniente stimola anche in Italia la ricerca di nuove sostanze o metodi alternativi per la terapia convulsiva in psichiatria. Il presupposto teorico continua comunque ad essere quello di von Meduna sull'antagonismo tra convulsioni e schizofrenia: un'ipotesi ora associata all'idea che sostanze di natura sconosciuta vengano rilasciate dall'organismo in risposta agli accessi convulsivi. Su queste basi, ad esempio, vengono eseguiti tentativi di trattare gli schizofrenici con sangue prelevato da epilettici dopo le convulsioni, ipotizzando che sostanze di natura sconosciuta venissero rilasciate

dall’organismo in risposta agli accessi convulsivi.

Quest’ultima ipotesi guida dal 1935 le ricerche con cui Ugo Cerletti, allora direttore della clinica delle malattie nervose e mentali dell’Università di Roma, tenta di introdurre l’elettroshock, cercando il modo di rendere innocuo per l’uomo il passaggio della corrente elettrica necessaria a provocare le convulsioni. La tecnica viene messa a punto da Lucio Bini, collaboratore di Cerletti e i due, nel marzo 1938, conducono il primo esperimento di elettroshock su un uomo. Il metodo di Cerletti, più sicuro ed economico dello shock cardiazolico e del coma insulinico, diventa in breve la terapia fisica per i disturbi mentali più usata al mondo.

La psicochirurgia

Verso gli anni Trenta le acquisizioni sulle correlazioni tra struttura e funzioni cerebrali evidenziate dalle scienze neurologiche e nei modelli sperimentali sugli animali si fanno sempre più numerose e precise, il che suggerisce l’efficacia dell’intervento chirurgico nella terapia psichiatrica.

Nel 1935 Egas Moniz, già noto per aver messo a punto otto anni prima la tecnica dell’angiografia, esegue a Lisbona la prima leucotomia (o lobotomia), tecnica chirurgica con cui si disconnettono i lobi frontali dal resto del cervello.

Sull’esempio di Moniz, nel 1936, il neurologo americano Walter Freeman conduce il primo intervento di lobotomia. Dieci anni più tardi Freeman rielabora la lobotomia transorbitale, una tecnica chirurgica che permette la disconnessione dei lobi frontali in via ambulatoriale, già introdotta nel 1937 dall’italiano Adamo Mario Fiamberti. Il successo è incredibile. A testimonianza di ciò non solo le migliaia di interventi condotti sino ai primi anni Cinquanta, ma anche nel 1949 il premio Nobel attribuito a Moniz per la leucotomia frontale che, come viene evidenziato nel discorso di presentazione, “a dispetto di alcune limitazioni del metodo operativo, deve essere considerata una delle più importanti scoperte mai fatte nella terapia psichiatrica, perché attraverso il suo uso un gran numero di persone malate e totalmente invalide è guarito ed è stato socialmente riabilitato”.

Per ironia della sorte, nell’anno del Nobel a Moniz, l’opposizione alla lobotomia si fa più consistente ed efficace. La psicochirurgia viene accusata di sostituire una psicosi con una più grave e irreversibile sindrome organica cerebrale, trasformando per sempre gli schizofrenici in dementi defrontalizzati. Ma più che le critiche farà la rivoluzione psicofarmacologica: tra il 1951 e il 1952 la dimostrazione della strabiliante efficacia della clorpromazina nel trattamento dei sintomi psicotici condanna definitivamente la psicochirurgia alla progressiva estinzione.

La seconda psichiatria biologica: genetica, neuropsicofarmacologia, neuropatologia

Un contributo fondamentale alla definitiva affermazione della psichiatria a indirizzo biologico giunge nel decennio che segue la fine della seconda guerra mondiale dal fiorire di studi di genetica applicati alle malattie mentali. Le indagini, sempre più vaste, meglio concepite, più rigorose e in particolare gli studi sui gemelli cresciuti in famiglie e contesti diversi, dimostrano ormai indiscutibilmente la forte componente ereditaria delle principali patologie psichiatriche maggiori, come la schizofrenia, il disturbo bipolare, la depressione. Il carico genetico delle malattie mentali costituisce una chiara dimostrazione della

componente biologica dei disturbi psichiatrici e denuncia il carattere quantomeno parziale dell'approccio psicodinamico, che al contrario riduce la psicopatologia alla sola dimensione psichica.

L'indirizzo biologico in psichiatria si è imposto soprattutto per il progressivo accostamento e il reciproco stimolo tra ricerca psicofarmacologica e indagini neurobiologiche, in particolare quelle sulla farmacologia del sistema nervoso, e sulla neurotrasmissione. Questo processo ha largamente coinciso con l'evoluzione delle conoscenze sui neurotrasmettitori aminergici (serotonina, dopamina e noradrenalina), cioè con la loro caratterizzazione fisiologica, la localizzazione nel cervello e la loro interazione con le sostanzeche la produzione psicofarmacologica via via mette a disposizione.

A partire dagli anni Cinquanta eccezionale impulso all'indirizzo biologico viene quindi dalla rivoluzione psicofarmacologica. Da un lato infatti la scoperta dell'efficacia di farmaci sui sintomi dei disturbi psichiatrici ha messo fine all'era del nichilismo terapeutico e profondamente modificato la vita e il trattamento dei pazienti nelle istituzioni manicomiali. Dall'altro gli psicofarmaci, come anche alcune nuove sostanze d'abuso come l'LSD e le amfetamine, sono stati usati come sonde chimiche per individuare le basi neurofarmacologiche delle condizioni psichiatriche.

I contributi dalla neuropatologia alle tecniche di visualizzazione*in vivo*del cervello e delle sue funzioni

La rinascita negli anni Settanta degli studi neuropatologici e di istopatologia del sistema nervoso arricchisce ulteriormente la base scientifica della psichiatria a orientamento biologico. Fondamentale a questo proposito è stata la dimostrazione della correlazione tra traumi ostetrici e schizofrenia ma soprattutto, dagli anni Ottanta, le vaste indagini autoptiche sulla morfologia microscopica delle cellule nervose nei soggetti affetti da disturbi psicotici avviate alla UCLA (University of California, Los Angeles) da due giovani ricercatori Joyce Kovelman e Arnold Scheibel. Questi studi sembrano aver dimostrato in maniera definitiva che la schizofrenia è legata a un'alterata connettività delle fibre nervose e che quindi può essere il risultato di un neurosviluppo patologico su base genetica o indotto da traumi, infezioni, intossicazioni in età fetale.

L'avvento e lo sviluppo delle tecnologie di visualizzazione in vivo del cervello, come la tomografia computerizzata (TAC), la tomografia a emissione di positroni (PET) o di singoli fotoni (SPECT), la risonanza magnetica hanno contribuito ad articolare ulteriormente queste teorie. L'osservazione delle anomalie strutturali e la possibilità di visualizzare anche le anomalie funzionali nel metabolismo – nella distribuzione dei neurotrasmettitori e dei relativi recettori nel cervello in azione – ha enormemente allargato la base empirica circa le componenti biologiche della schizofrenia e consentito di affrontare la biologia dei disturbi mentali meno gravi. È emersa tra gli altri la teoria dell'ipofrontalità dei disturbi psicotici, secondo la quale la lesione primaria della schizofrenia è rappresentata dal deficit di attivazioni e funzioni della corteccia cerebrale frontale. L'ipoattivazione della corteccia frontale rilevata con la PET e la SPECT sembra caratterizzare anche la depressione, sindrome in cui è stata rilevata da più studiosi anche un'elevata funzionalità dei centri più profondi del sistema limbico, l'insieme di vie e nuclei cerebrali corticali e sottocorticali da cui dipendono le emozioni. Le stesse tecniche di visualizzazione delle funzioni cerebrali sembrano aver dimostrato un'iperattivazione correlata dei lobi frontali e dei gangli della base, centri cerebrali importanti nella regolazione delle attività motorie, anomalie che

paiono correggersi con la somministrazione di inibitori selettivi della ricattura della serotonina, come il Prozac.

Psichiatria, biologia molecolare e genomica

Negli ultimi anni del Novecento la biologia molecolare e la genomica funzionale indicano la possibilità di superare finalmente in psichiatria la classica contrapposizione epistemologica tra tradizione psicologica e tradizione biomedica.

La comprensione dei processi di regolazione della trascrizione dei geni sta infatti mettendo in evidenza i meccanismi fondamentali dell'integrazione dei vari sistemi fisiologici in gioco nei processi emotivi e di adattamento individuale, la rete causale con cui le esperienze e le storie individuali plasmano la forma e le funzioni dell'organismo, la circolarità e la continuità delle interazioni tra eventi mentali e fenomeni somatici, la sovrapposizione e la concatenazione di eventi metabolici e plastici con cui la dimensione psichica e i processi biologici interagiscono nel determinare un disturbo del comportamento.

La neurogenetica e la genomica funzionale hanno dimostrato che stimoli interni ed esterni quali gli stadi dello sviluppo, le concentrazioni di ormoni e di mediatori chimici, lo stress, l'apprendimento, l'interazione sociale, influenzano la formazione e il comportamento dei fattori di trascrizione genica, modulando l'espressione dei geni. Detto altrimenti: come una combinazione di geni dà forma al comportamento, incluso il comportamento sociale, così il comportamento e i fattori sociali – attraverso la loro azione sull'organismo e sul sistema nervoso centrale – modificano l'espressione dei geni e conseguentemente le funzioni delle cellule nervose, modulando di nuovo, allora, circolarmente, il comportamento e la proiezione dell'individuo nella dimensione psico-sociale. La regolazione dell'espressione genica delle cellule nervose incorpora, in senso letterale, i fattori ambientali e psico-sociali. Così nei processi di trascrizione del gene la cultura, i simboli, la dimensione psichica delle emozioni possono diventare natura, biologia. In questo senso diventa possibile spiegare le traiettorie patogenetiche attraverso cui le esperienze, i pensieri, i fenomeni affettivi possono contribuire a scatenare una patologia psichiatrica. Allo stesso modo, e quasi come per gli psicofarmaci, diventa possibile dar conto, in termini generali, dei meccanismi d'azione attraverso cui le parole, gli interventi sul comportamento, la sollecitazione e l'utilizzo di certe strategie cognitive, insieme ad altri vari strumenti di intervento della psicoterapia, possono produrre una risposta terapeutica.

L'evoluzione dei sistemi di classificazione e diagnosi delle malattie mentali

Il problema di sviluppare una classificazione delle malattie mentali è stato affrontato con particolare impegno dalla comunità psichiatrica statunitense, che ha messo a disposizione della psichiatria internazionale il DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali*), che è diventato il sistema nosografico per i disturbi del comportamento più usato nel mondo. La storia inizia nel 1917, quando l'American Psychiatric Association (APA), insieme alla National Commission on Mental Hygiene mette a punto una linea guida per gli ospedali psichiatrici, lo "Statistical Manual for the Use of Institutions for the Insane", che include 22 diagnosi. Tra il 1925 e il 1938, la Lega delle Nazioni pubblica l'INTERNATIONAL LIST OF CAUSES OF DEATH (ICD-1), che esclude le malattie mentali perché non sono cause significative di

morte. Solo nel 1949 l'Organizzazione Mondiale della Sanità, pubblicando la sesta revisione dell'ICD, include una sessione di "Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso".

Tra il 1950 e il 1952 l'APA revisiona la nomenclatura e la classificazione delle malattie mentali e produce il DSM-I, che rispecchia uno schema elaborato durante la guerra da psichiatri militari e licenziato come "Medical 203", in cui sono elencati 106 disturbi mentali. Pur essendo stata coinvolta nella preparazione dell'ICD-8 (1968), l'APA continua a sviluppare il DSM e produce nel 1968 la versione II, che include 182 malattie e abbandona il termine "reazione", mantenendo quello di "nevrosi". Sia il DSM-I sia il DSM-II riflettono la predominanza della psichiatria psicodinamica, pur conservando concetti kraepeliniani. I sintomi cominciano a non essere specificati in modo dettagliato, in relazione ai disturbi. Numerosi sintomi vengono interpretati come il riflesso di conflitti e risposte disadattative a problemi della vita quotidiana, e inquadrati nella distinzione tra nevrosi e psicosi. Il DSM-II utilizza conoscenze sia biologiche sia sociologiche ed evita di stabilire dei confini precisi tra normalità e anormalità.

Tra la fine degli anni Sessanta e i primi anni Settanta l'eccezionale espansione della psichiatria e la crisi della tradizione psicodinamica fanno emergere la necessità di un sistema diagnostico che, come per le altre specialità mediche, sia capace allo stesso tempo di suscitare consenso e di fornire criteri rigorosi e standardizzati. Il raggiungimento di questo obiettivo presenta una formidabile difficoltà: la molteplicità, l'eterogeneità e il carattere controverso delle teorie con cui, in questi anni, si classificano e si spiegano le cause dei disturbi mentali. Alla metà degli anni Settanta, l'American Psychiatry Association da più parti sollecitata alla revisione della seconda e ormai obsoleta edizione del Manuale Diagnostico e Statistico dei disturbi Mentali (DSM-II), sceglie di aggirare la problematica dimensione teorica e causale e costruire quindi un sistema diagnostico puramente descrittivo, fondato sui soli sintomi. Nel 1980 il gruppo di lavoro coordinato da Robert Spitzer pubblica il DSM-III, che diventa il*gold standard*della diagnostica psichiatrica a livello internazionale. Il DSM-III promuove una profonda trasformazione della psichiatria, segnando allo stesso tempo un definitivo distacco dalla psicodinamica e una svolta della disciplina verso un approccio meno speculativo. In una specialità medica così controversa e così drammaticamente divisa su modelli teorici, strutture nosologiche e applicazioni terapeutiche, le categorie diagnostiche descrittive hanno portato l'apparenza di obiettività scientifica che era sempre mancata. Da qui forse il successo dell'approccio che porta alla classificazione diagnostica attraverso l'elencazione di sintomi, indipendentemente da ogni concettualizzazione eziopatogenetica e implicazione terapeutica.

Un po' paradossalmente, il consenso della comunità psichiatrica sulla diagnosi descrittiva si è accompagnato alla parallela e profonda transizione verso l'indirizzo biologico e la completa assimilazione della psichiatria alle altre specialità mediche. Questo contraddittorio parallelismo ha generato una sorta di schizofrenia epistemologica. Il richiamo alle scienze biomediche enfatizza l'importanza della comprensione dei processi e dei meccanismi patogenetici ai fini della caratterizzazione e dell'intervento sui disturbi mentali, mentre al contrario i criteri definitori dei nuovi approcci diagnostici fanno esclusivo riferimento ai sintomi, escludendo programmaticamente ogni riferimento al dominio e ai meccanismi biologici. Proprio in ragione di questo impianto meramente descrittivo, il programma neokrapeliniano dei DSM ha promosso una straordinaria inflazione della nosologia psichiatrica, aumentando a ogni edizione il numero dei disturbi diagnosticabili. La seconda edizione del DSM rubrica 180 disturbi, il DSM-III 265, l'edizione aggiornata di quest'ultimo pubblicata nel 1987, il DSM-III-R, ne conta 292; il DSM-IV,

pubblicato nel 1990 contempla 297 disturbi mentali. Anche tenendo conto della complessità del cervello e delle sue funzioni, il numero eccezionalmente alto dei disturbi descritti sembra indicare che la definizione diagnostica basata sulla semplice composizione e accostamento di sintomi presenta seri limiti.

Vari studiosi hanno rilevato l'aspetto controverso di molti disturbi, legato all'incorporazione nei criteri diagnostici di variabili comportamentali e fattori socio-culturali, per loro natura relativi e di difficile obiettivazione. Secondo altri critici invece il maggiore limite dei DSM è l'etnocentrismo, nel senso che sono palesemente imperniati sulla cultura occidentale, e non rappresentano quindi l'universalità nelle sue categorie.

Altri studiosi, infine, sostengono che la particolare logica sottesa alla sua architettura può trasformare il DSM in uno strumento in cui si riversano, si compongono e attraverso cui si perseguono interessi economici. Secondo questi critici, in particolare, la pronunciata medicalizzazione di differenze individuali e tratti temperamentali sostenuta dai DSM serve anche a sostenere il mercato sempre più florido degli psicofarmaci e dell'economia sanitaria legata alla psichiatria e, più o meno consapevolmente, agli psichiatri stessi per garantirsi il primato nel trattamento dei disturbi del comportamento di fronte all'espansione della psicologia clinica.

L'epidemiologia

di Gilberto Corbellini

Malattie infettive, statistiche e modelli matematici

A metà Ottocento, in Inghilterra, il medico inglese William Farr si chiede se gli andamenti delle epidemie dipendano da qualche legge naturale, e se sia quindi possibile caratterizzarli quantitativamente. Analizzando i dati quadrimestrali riguardanti le morti per vaiolo in Inghilterra e Galles negli anni tra il 1837 e il 1839, Farr ritiene di poterli descrivere con una curva normale, e che quindi le epidemie si generino a intervalli più o meno regolari in luoghi insalubri, da cui si diffondono andando incontro a un corso regolare e quindi a un declino. Nel 1850 a Londra viene fondata l'Epidemiological Society.

Solo agli inizi del Novecento si tenta l'applicazione della statistica matematica ai concetti emergenti di infettività batterica e di trasmissione vettoriale. William Heaton Hamer, nel 1906, ipotizza che il corso di un'epidemia dipenda dalla frequenza di contatti tra individui suscettibili, e tale nozione diventerà uno dei capisaldi concettuali dell'epidemiologia matematica: il principio dell'azione di massa, per cui il tasso netto di diffusione di un'infezione viene assunto come proporzionale al prodotto della densità di persone suscettibili per la densità di individui infetti. A partire da tale principio, nel 1927 William Ogilvy Kermack e Anderson McKendrick concepiscono un'altra pietra miliare dell'epidemiologia matematica, cioè la*teoria della soglia*: l'introduzione di pochi individui infetti in una comunità di suscettibili non darà origine a un'epidemia a meno che la densità o il numero di suscettibili non siano al di sopra di un certo valore critico. Negli anni Sessanta diversi studi su popolazioni relativamente isolate mostrano che una malattia infettiva si mantiene all'interno di una comunità cittadina solo a partire da una soglia di densità assoluta della popolazione. Per il morbillo, ad esempio, è necessaria una popolazione di 4-500 mila persone o più. Dal modello di Kermack e McKendrick, denominato SIR (*Susceptible, Infected, Resistent/Removed*) è derivato un gran numero di modelli matematici per aggiunta di ulteriori variabili (immunità, periodo di latenza ecc.).

Nel frattempo, siamo nel 1911, il medico tropicale inglese Ronald Ross elabora un modello probabilistico per determinare la relazione tra il numero di zanzare e l'incidenza della malaria in situazioni epidemiche ed endemiche. Tale modello viene ripreso nel 1952 da George MacDonald, che ne ricava, sempre nel contesto della modellizzazione della trasmissione della malaria, il tasso di riproduzione dell'infezione (R_0), che rappresenta il numero di infezioni secondarie causate da un singolo caso di malattia. Il tasso R_0è stato quindi assunto da Roy Anderson e Robert May, negli anni Settanta del Novecento, nell'ambito di modelli stocastici più complessi per caratterizzare le dinamiche quantitative di trasmissione delle malattie infettive, in quanto definisce quantitativamente una delle condizioni affinché una malattia infettiva si propaghi all'interno di una popolazione: R_0deve essere superiore a 1, ovvero ogni ospite infettato deve trovarsi in un ambiente che faciliti uno o più contatti infettanti con ospiti suscettibili.

La propagazione della malattia e l'entità di un'epidemia in una popolazione dipendono da diversi fattori spaziali e temporali che sono stati inquadrati negli anni Venti del Novecento da Lowell Reed e Wade Hampton Frost nel cosiddetto modello epidemico Reed-Frost. Nel modello Reed-Frost la propagazione della malattia varia in relazione alla

probabilità di contatti infettivi e di ospiti suscettibili. Tale probabilità è influenzata dalla densità della popolazione, dal tempo e dalla durata del contatto, dalla suscettibilità dell'ospite, dall'infettività dell'ospite, dalla trasmissibilità dell'agente, dall'infettività dell'agente e dalla virulenza dell'agente.

Negli ultimi decenni sono stati concepiti decine di modelli matematici sempre più sofisticati che cercano di catturare le complesse dinamiche spazio-temporali delle forme epidemiche (o endemiche) che caratterizzano le diverse malattie infettive. Tali modelli rientrano in due categorie generali: modelli statistici che tentano solo di descrivere la struttura dei dati, e modelli meccanicistici che tentano di rappresentare i processi che si ritiene abbiano generato i dati. La maggior parte rimane piuttosto astratta e sottodeterminata, e comunque appare irrealistico aspettarsi un modello unificato delle dinamiche epidemiche, mentre sarebbe più ragionevole cercare di valutare più analiticamente e sperimentalmente il peso delle diverse variabili nei diversi modelli epidemici che tentano di spiegare o predire specifiche dinamiche ospite/parassita.

L'epidemiologia matematica ha altresì spiegato, in linea di principio, in che modo l'immunizzazione può intervenire per ridurre o eradicare un'infezione portando il tasso di riproduzione al di sotto dell'unità. Ovviamente, più alto è in partenza il tasso, più difficile sarà sradicare l'infezione o, in altri termini, per eliminare l'infezione deve essere via via più grande il numero in proporzione degli individui immunizzati. Per esempio, l'eradicazione del vaiolo fu possibile in quanto il tasso di riproduzione dell'infezione era fra due e quattro, mentre per il morbillo, in cui il tasso va da 10 a 20, la copertura immunitaria per bloccare la trasmissione deve raggiungere il 92-95 percento della popolazione, e per la malaria grave, si stima che la copertura debba essere anche superiore. Il risultato teorico più interessante dei modelli è che non è necessario vaccinare il 100 percento della popolazione per sradicare un'infezione. Infatti, l'immunizzazione ha sia un effetto diretto sia un effetto indiretto. L'effetto diretto è quello di proteggere chi è stato immunizzato con successo. Ma dal punto di vista dell'infezione la popolazione ospite diventa via via più piccola e parallelamente la trasmissione diventa meno efficace. Ne consegue che la densità effettiva della popolazione di ospiti cadrà al di sotto della soglia e l'infezione non sarà in grado di mantenersi a un livello di copertura più o meno vicino al 100 percento.

L'epidemiologia come metodo di ricerca

La transizione epidemiologica o sanitaria nei Paesi economicamente sviluppati ha visto durante il Novecento il crollo della morbilità e mortalità per malattie infettive e il progressivo aumento dell'aspettiva di vita con un crescente carico di morbilità e mortalità dovuto a malattie cronico-degenerative. I metodi epidemiologici così sono stati applicati, dopo la seconda guerra mondiale, allo studio dei fattori di rischio per le malattie croniche degenerative. L'epidemiologia è quindi diventata la scienza di base per la prevenzione e la Sanità Pubblica. Tra le cause più importanti di malattie comuni che l'epidemiologia ha contribuito a identificare ricordiamo il fumo di tabacco, responsabile oggi di circa il 30 percento di tutte le morti per tumori nei Paesi occidentali; i cancerogeni professionali come l'amianto, alcune amine aromatiche, alcuni metalli pesanti (cromo, arsenico, nickel), le radiazioni ionizzanti e altre esposizioni professionali o ambientali; e abitudini alimentari come una dieta carente di frutta e verdura e di fibre grezze e ricca di sale, carne rossa e grassi saturi. È opinione comune tra gli scienziati che una sostanziale riduzione delle esposizioni menzionate porterebbe a una riduzione del 20-30 percento delle morti per le principali malattie degenerative.

Questo risultato è stato reso possibile dai considerevoli sviluppi metodologici dell'epidemiologia, in particolare il chiarimento dellebasi concettuali del disegno dello studio (studi coorte, ossia ricerca di dati storici in modo prospettico; studi caso-controllo, ossia ricerca di fattori di rischio), a opera di autori come David Sackett e Olli Miettinen, e dallo sviluppo delle tecniche di analisi statistica. La ricerca epidemiologica mirante a scoprire le cause delle malattie è di tipo quasi esclusivamente osservativo, non si avvale cioè di esperimenti sull'uomo che sarebbero eticamente inaccettabili. La sperimentazione clinica è necessaria e possibile per studiare l'efficacia dei farmaci o di misure preventive.

Metodi e strumenti statistici di indagine clinica

Da secoli i medici hanno intuito che per dimostrare l'efficacia di un trattamento è necessario stabilire una comparazione tra due gruppi di persone: uno riceve il trattamento che si intende valutare, mentre l'altro riceve un trattamento diverso o nessun trattamento. Un'altra acquisizione riguarda la possibilità di arginare il rischio che i risultati siano falsati a causa di una selezione funzionale alle aspettative di chi effettua l'osservazione attraverso una qualche modalità di allocazione casuale dei soggetti nei due gruppi, affinché siano simili. Nel corso dell'Ottocento e nei primi decenni del Novecento vengono condotti diversi esperimenti che allocano casualmente, con diverse modalità, i soggetti sottoposti a diversi trattamenti per confrontarne l'efficacia, ovvero anche esperimenti in cieco con placebo. Meritano di essere ricordati lo studio sul siero antidifterico condotto da Johannes Fibiger nel 1898, che somministra il siero antidifterico a giorni alterni ai pazienti ammessi all'ospedale e la sperimentazione controllata condotta da Adolph Bingel, tra il 1911 e il 1914, su 937 pazienti per valutare gli effetti dell'antitossina difterica, effettuando l'allocazione alternata e utilizzando un siero di controllo indistinguibile da quello contenente l'antitossina (solo Bingel sapeva qual era il trattamento genuino).

Solo alla fine degli anni Quaranta viene comunque introdotta l'idea di un confronto sistematico fra gruppi di pazienti del tutto simili: un gruppo viene trattato con il farmaco da sperimentare e l'altro gruppo con un placebo. Ispirandosi a famosi esperimenti su campioni a caso (*random*) effettuati da Ronald Aylmer Fisher in agricoltura nel 1926, Austin Bradford Hill propone la "randomizzazione", cioè l'estrazione a sorte non del gruppo, ma dei singoli pazienti da trattare con l'uno o con l'altro farmaco. Tale forma di sperimentazione viene detta "in doppio cieco" (*Double Blind Randomised Controlled Trial*, RCT): né i medici, né i pazienti sanno chi sta assumendo la cura sperimentale e chi il placebo.

Il primo RCT in cui viene usata la randomizzazione riguarda la vaccinazione contro la pertosse. Ma il primo studio, pubblicato nel 1948, è quello condotto, sotto la guida di Philip D'Arcy Hart, direttore dell'unità di ricerca sulla tubercolosi del Medical Council britannico, sul trattamento della tubercolosi con streptomicina. In questo caso viene escluso l'uso di un placebo (cioè di una somministrazione inefficace), poiché comporterebbe una iniezione intramuscolare, quattro volte al giorno per quattro mesi, di una sostanza inerte. Nel caso di una malattia così grave come la tubercolosi l'effetto psicologico del placebo è considerato marginale.

L'RCT si è imposto come standard della sperimentazione medica, al punto che è diventato la pietra angolare della "medicina basata sulle prove di efficacia". Nondimeno, il modello della randomizzazione si presta a studiare interventi semplici come terapie farmacologiche o chirurgiche, non interventi complessi, altamente variabili e per i quali

l’interazione tra terapeuta e paziente ha un ruolo importante. Poiché l’approccio sperimentale (sperimentazione randomizzata) è proponibile solo per interventi preventivi e curativi, dal momento che per ragioni etiche non è utilizzabile per lo studio dei fattori di rischio, allo scopo di potenziare il ragionamento causale, Bradford Hill ha proposto ulteriori criteri per il riconoscimento dei nessi causali nell’ambito degli studi osservazionali. L’idea di fondo è di supplire alla mancanza di randomizzazione cercando di evitare, per quanto possibile, il*bias di selezione*(cioè quell’errore sistematico che si verifica se il campione indagato è scelto in modo errato vanificando lo studio), assicurandosi il controllo delle variabili estranee alla relazione causale, e applicando alcuni dei classici criteri di causalità: la riproducibilità delle osservazioni in contesti differenti, la coerenza interna delle osservazioni e la presenza di una proporzionalità tra la causa e l’effetto. A questo si aggiunge la preoccupazione tipicamente statistica relativa alle dimensioni delle popolazioni studiate: l’inferenza scientifica è giustificata se basata su un numero sufficientemente ampio di osservazioni, cioè se l’intervallo di confidenza delle misure è abbastanza ristretto.

Nel corso degli anni Ottanta e Novanta del Novecento l’epidemiologia è assurta a fondamento della metodologia clinica in generale. Nel 1992 è stato lanciato il movimento dell’*evidence based medicine*(la medicina basata sulle prove) che considera come standard di obiettività ed efficacia nell’ambito delle scelte cliniche i risultati dello studio di casi (*trial*) clinici randomizzati e in doppio cieco, e a tali risultati ogni medico dovrebbe ricondurre il caso del singolo paziente riferendosi alle pubblicazioni accessibili attraverso la letteratura medica internazionale.

Nell’ultimo decennio del Novecento l’epidemiologia clinica ha registrato un crescente interesse per i metodi bayesiani (così chiamati per il legame con il teorema di Thomas Bayes del 1763), che a differenza dell’approccio frequentista tradizionale, tengono conto delle conoscenze già disponibili e forniscono direttamente un valore di probabilità circa la veridicità di un’ipotesi. Nel campo medico i metodi bayesiani potrebbero dimostrare dei vantaggi pratici, consentendo di velocizzare le decisioni e ridurre i costi, cioè rendendo i trial più piccoli e più rapidi. La flessibilità dell’approccio bayesiano potrebbe anche risolvere i problemi etici che si trovano di fronte i clinici quando in osservanza alle esigenze di rigore statistico devono negare i benefici dei trattamenti ad alcuni pazienti. Sebbene molti statistici non rispettino sempre le regole per evitare il disagio morale, numerosi pazienti nei*trial*tradizionali possono tuttavia ricevere un trattamento meno efficace, anche se magari cominciano a essere chiare le prove che un dato trattamento o una particolare dose di un farmaco sono migliori.

L’evoluzione delle tecniche diagnostiche in medicina

di Gilberto Corbellini

Dal metodo anatomo-clinico alla diagnosi positiva

Fu Giovanni Battista Morgagni a reintrodurre sistematicamente nella pratica diagnostica l’esame fisico mediante palpazione, auscultazione e percussione, insieme all’indagine attenta di tutta la superficie del corpo del malato. Durante il XIX secolo l’esame fisico, che nel frattempo è diventato routinariamente accettato dai pazienti, si amplia, e mentre ancora in Morgagni le fonti dell’esame fisico e il resoconto del paziente si integravano fra loro, nel secolo scorso il medico dà una sempre maggiore rilevanza conoscitiva all’informazione raccolta nel processo di esame fisico diretto.

La lezione di Leopold Auenbrugger, che nel 1761 dimostra la possibilità di diagnosticare attraverso la percussione i cambiamenti patologici che avvengono all’interno del torace del paziente, si diffonde circa mezzo secolo dopo in Francia e in Austria, attraverso Jean-Nicolas Corvisart e Joseph Skoda, e stimola in René Laennec l’idea dell’auscultazione mediata. Nel 1816 Laennec inventa lo stetoscopio, e da quel momento la diagnosi medica comincia a sviluppare una tecnologia dalle crescenti potenzialità.

L’introduzione di strumenti per estendere i sensi è il risultato dell’affermarsi del pensiero anatomico, che con Morgagni comincia ad andare alla ricerca della sede della malattia e quindi crea l’esigenza di percepire le lesioni anatomiche interne all’organismo, osservato dopo la morte, come correlati dei sintomi rilevabili al letto del malato. La scoperta di Laennec inaugura, di fatto, una nuova stagione. Infatti, lo stetoscopio sfida i metodi più arcaici rendendo possibile convogliare segni caratteristici e dunque diagnostici di una particolare malattia. Inoltre, lo stetoscopio rende il medico più autonomo rispetto alla descrizione del paziente e più consapevole dell’efficacia del suo metodo. Infine, influenza l’organizzazione medica in quanto comporta l’apprendimento dei suoni e l’associazione con le lesioni anatomiche, e soprattutto stimola lo sviluppo di tecniche diagnostiche che consentano l’esplorazione dei segni fisici e chimici collegabili a malattie specifiche.

Nel 1850 Hermann von Helmholtz inventa l’oftalmoscopio e sette anni dopo Johann Czermak mette a punto il primo laringoscopio. Constatando l’utilità dell’oftalmoscopio e dal laringoscopio vengono sviluppati già negli anni Sessanta apparecchi per esplorare le altre cavità del corpo, accessibili attraverso canali anatomici naturali, come il retto, lo stomaco e l’uretra. Anche il microscopio viene precocemente introdotto nella diagnostica, ma è utilizzato con risultati incerti a partire dagli anni Cinquanta del secolo scorso, e solo con l’avvento della batteriologia medica e lo sviluppo delle tecniche di colorazione dei microbi e dei tessuti, si dimostra un ausilio davvero efficace.

Un avanzamento epocale nella diagnostica medica, simile per portata innovativa all’invenzione dello stetoscopio, è stata l’introduzione dell’analisi chimica dei fluidi corporei. L’idea risale al Seicento e fu lanciata da Paracelso. Uno dei primi risultati significativi è la dimostrazione da parte di Matthew Dobson nel 1776 che nell’urina dei diabetici è presente lo zucchero, ma è soprattutto per opera di Richard Bright che, studiando l’idropisia, nel 1827 formula il concetto che, analogamente a un suono nel caso

dello stetoscopio, anche una reazione chimica può essere messa in relazione con una lesione anatomica. Nel 1877 William Gowers introduce l'uso dell'emocitometro, inventato da Louis Charles Malassez, per il conteggio dei globuli rossi e nel decennio successivo vengono creati i primi laboratori di analisi.

Intanto il medico tedesco Carl Wunderlich dimostra, nel 1868, che la misurazione della temperatura può essere messa in relazione con la diagnosi, la prognosi, la terapia e la prevenzione di diverse malattie. Per Wunderlich la termometria ha il vantaggio rispetto alla percussione e all'auscultazione di essere espressa in numeri, quindi indipendente dall'opinione, dalla pratica e dall'abilità dell'osservatore. Negli anni Settanta dell'Ottocento il medico americano Edward Seguin classifica le tecniche della diagnosi in due categorie: la diagnosi fisica, che utilizza strumenti come lo stetoscopio e l'oftalmoscopio con cui si estendono i sensi che riflettono l'aspetto impressionistico dei dati sensoriali, e la diagnosi positiva, che utilizza il termometro e lo sfigmografo, inventato tra il 1855 e il 1860, che sono sostituti dei sensi, danno risultati automatici, e una visione matematica di fenomeni non raggiungibili dai sensi e non modificabili soggettivamente. Negli ultimi due decenni dell'Ottocento, per quanto riguarda la diagnosi positiva, si segnala l'introduzione dello sfigmomanometro, concepito nel 1881 da Samuel Siegfried Karl Ritter von Basch, e perfezionato nella sua attuale metodologia che ne consente un efficace ed efficiente uso da Scipione Riva-Rocci nel 1896.

Le scoperte scientifiche al servizio della medicina

I test diagnostici a disposizione dei medici aumentano straordinariamente nell'ultimo quarto del XIX secolo. I nuovi dispositivi includono metodi batteriologici e immunologici per la diagnosi delle malattie infettive; chimici e microscopici per le analisi del sangue e delle urine; e poi la possibilità di guardare dentro il corpo umano, grazie alla scoperta dei raggi X. Le sempre più sofisticate tecniche diagnostiche sviluppate nel Novecento hanno reso la pratica medica progressivamente dipendente da un'enorme e crescente varietà di test chimici, citologici, ematologici, immunologici, genetici e dalle tecniche di*imaging*. Nel 1950 negli Stati Uniti sono disponibili 160 diversi test diagnostici, nel 1987 quasi 1400.

La nascita e lo sviluppo del laboratorio di diagnosi clinica avvengono gradualmente. Dalla metà dell'Ottocento i laboratori universitari fisiologici, chimici e batteriologici, inizialmente riservati ai soli ricercatori, cominciano a essere utilizzati anche dagli studenti anziani; e quindi, prima in Germania e poi in altri Paesi, l'attività in laboratorio diventa obbligatoria per tutti gli studenti di medicina. I laboratori clinici vengono fondati ancora più avanti, verso la fine del secolo, quando la medicina clinica inizia ad aspirare allo status di scienza indipendente. Il primo laboratorio clinico è del 1885, creato presso l'ospedale universitario di Monaco, dal medico e fisiologo Hugo von Ziemssen. La ricerca clinica e l'insegnamento sono le funzioni primarie anche dei primi laboratori clinici degli Stati Uniti, come nel caso del William Pepper Laboratory of Clinical Medicine, presso l'università della Pennsylvania fondato nel 1895 o di quello creato da William Osler presso l'ospedale della Johns Hopkins School of Medicine nel 1886. Lentamente questi laboratori clinici arrivano a svolgere un ruolo centrale nell'esame dei pazienti.

Alla fine dell'Ottocento, solitamente, un chirurgo spedisce un campione di tessuto al patologo solo quando la diagnosi clinica è già stata effettuata e l'intervento chirurgico completato. In questo modo il patologo non ha nessun ruolo nella conferma della diagnosi, può tutt'al più soddisfare la curiosità del medico confermando o confutando la sua

diagnosi. Dalla seconda decade del Novecento la biopsia viene effettuata prima o durante l'intervento vero e proprio; in questo modo le informazioni tratte dalla biopsia possono essere utilizzate e svolgere un ruolo importante al momento di decidere la diagnosi e la terapia. Ora il patologo, supportato dalla tecnica, assume il ruolo di consulente, i cui giudizi aiutano, quando non dirigono, le scelte del medico.

La storia degli esami del sangue rispetta un modello simile. A partire dalla metà dell'Ottocento gli studi microscopici dei componenti del sangue diventano via via più facili e rapidi da eseguire, e ciò fa aumentare la loro utilità clinica. Nonostante questi miglioramenti, la maggior parte dei medici raramente usa questo tipo di esami, ritenendoli non strettamente necessari, complicati da eseguire e troppo onerosi in termini di tempo. Ma dagli inizi del Novecento questi test smettono di essere appannaggio di un ristretto gruppo di ricercatori e diventano responsabilità prima dei medici e degli studenti che fanno pratica negli ospedali, poi dei patologi e dei tecnici di laboratorio. Comunque, diventano di routine nella diagnosi di malattie, come nel caso di vari tipi di anemie, leucemie o infiammazioni, solo quando i laboratori diagnostici iniziano a essere considerati parte integrante degli ospedali. L'autorità – e gli obiettivi – degli esami citologici si espandono ancora quando alcuni tipi di questi esami, come il*Pap test*per il cancro della cervice messo a punto nel 1920 da George Papanicolaou, arrivano dopo la seconda guerra mondiale a essere usati come esami di routine tra le popolazioni sane.

Specializzazione e tecnologie diagnostiche

La nascita delle specializzazioni in medicina e l'evoluzione della professionalità è legata alle nuove tecnologie diagnostiche. Ad esempio, lo sviluppo dell'oftalmologia a metà dell'Ottocento si deve all'invenzione dell'oftalmoscopio; quello della cardiologia all'elettrocardiografo, inventato nei primi anni del Novecento da Wilhelm Einthoven; quello della neurologia all'elettroencefalografo, messo a punto nel 1929 da Hans Berger. In entrambi questi ultimi due casi lo strumento di ricerca contribuisce a identificare un campo di specializzazione della medicina, si collega a nuove conoscenze fisiologiche e stimola la messa a punto di nuovi criteri di classificazione della malattia.

La crescita della batteriologia clinica non si deve solo all'accettazione della teoria dei germi per le malattie infettive, ma anche all'introduzione di nuove tecniche per coltivare, isolare e differenziare i batteri con metodi microscopici, chimici e immunologici. I test batteriologici diagnostici affondano le radici nei metodi sviluppati da Robert Koch per coltivare e osservare i bacilli del carbonchio, nella sua adozione di tecniche di colorazione per rendere visibili i bacilli della tubercolosi, nello sviluppo di test chimici per identificare specifici batteri. Verso la fine dell'Ottocento sono disponibili anche i test sierologici, come quello di Fernand Widal per il tifo nel 1896, la reazione di fissazione del complemento messa a punto da Jules Bordet nel 1898, e quella di August Paul Wasserman per la sifilide nel 1906. I test batteriologici e immunologici vengono effettuati da personale non medico e il loro utilizzo di routine è spesso delegato a studenti, assistenti di laboratorio e tecnici. Emergono di conseguenza forti rivalità professionali tra il personale non medico e i medici. Negli Stati Uniti la situazione viene chiarita nel 1926, quando l'American Medical Association stabilisce che i laboratori devono essere diretti da qualcuno dotato di formazione medica e che ai tecnici di laboratorio è vietato fornire la diagnosi direttamente al paziente senza il tramite del medico che lo segue. La questione non è solo quella di decidere a chi attribuire la facoltà di diagnosticare, ma anche quella di stabilire quale affidabilità attribuire ai risultati dei test rispetto al giudizio clinico del medico. La

definizione della specificità e della sensibilità dei test diagnostici è diventata possibile grazie all'applicazione dei metodi statistici alla sperimentazione clinica, ovvero all'emergere dell'epidemiologia clinica dopo la seconda guerra mondiale.

La chimica clinica, sempre nell'ottica di un approccio scientifico ed efficiente alla cura dei malati, stabilisce quali sostanze si possono trovare nel sangue e nelle urine, arriva a una standardizzazione degli esami chimici condotti nei laboratori clinici, e tenta di meccanizzare e automatizzare più esami possibili. La professionalizzazione della biochimica in ambito medico e il tentativo di sviluppare metodi volumetrici e colorimetrici quantitativi per la valutazione delle sostanze chimiche presenti nel sangue e nelle urine viene incentivata dalle riforme dell'educazione medica portate avanti negli Stati Uniti. Donald Dexter Van Slyke e John Punnett Peters pubblicano tra il1931 e il 1932*Quantitative Clinical Chemistry*, dove riassumono una grande varietà di questi metodi, utilizzati nella routine diagnostica dei laboratori degli ospedali. L'enorme incremento della richiesta per questi test aumenta le pressioni per la loro standardizzazione e automatizzazione, cosicché le industrie investono nello sviluppo di nuovi strumenti. Negli anni Cinquanta del Novecento arriva il primo analizzatore automatico, creato da Leonard Skaggs, che rende gli esami meno costosi. Un ampio uso di questi strumenti in tutte le aree della pratica medica caratterizza i decenni successivi.

Nel Novecento le diagnosi mediche dipendono sempre di più dalle tecniche e dagli strumenti, da metodi standardizzati e quantitativamente precisi. Questi cambiamenti vanno di pari passo con definizioni più riduzionistiche della malattia, nei termini di un malfunzionamento della cellula o della molecola, o, più recentemente, dell'anatomia genetica, misurato in maniera quantitativa e confrontato con i valori standard.

Dai raggi X alla diagnostica per immagine

Nel 1896 Wilhelm Conrad Röntgen scopre che i raggi X possono penetrare i tessuti e fornire immagini dell'interno del corpo. Nonostante la opportunità che questa tecnica offre per la diagnosi delle fratture e il suo basso costo, ci vogliono vent'anni prima che diventi un esame abituale nella pratica clinica. Si sviluppa una contestazione non solo su chi deve effettuare questi esami sui pazienti, ma anche su chi li deve interpretare. I medici mettono da parte tecnici e fotografi e assumono il controllo sulle immagini ai raggi X fondando la radiologia, una delle specializzazioni della medicina. I radiologi, le cui attività sono altamente connesse alla disponibilità e prestazioni dei macchinari, si impegnano per l'incremento di velocità, sicurezza e risoluzione degli apparati a raggi X, così come per lo sviluppo di nuove forme d'immagine. In pochi anni si dimostra che i raggi X provocano effetti collaterali. Nel 1906 il gruppo di Jean Alban Bergonie e Louis Tribondeau formulano l'ipotesi che gli effetti della radiazione sulle cellule viventi è maggiore ai primi stadi della divisione cellulare, che la radiazione colpisce le cellule riproduttive più degli altri tipi di cellule e causa la proliferazione di cellule tumorali in modo proporzionale al loro grado di sviluppo. L'ipotesi è rimasta in vigore fino agli anni Trenta, per essere successivamente sostituita da conoscenze più precise. I raggi X diventano e rimangono comunque la tecnica d'immagine più frequentemente usata.

Dal 1921 i radiologi cercano di analizzare gli organi interni al corpo e si inizia a parlare di tomografia, ossia di un'indagine che consente di ottenere immagini di sezione dell'oggetto in esame. Ma solo nel 1930 Alessandro Vallebona, a Genova, costruisce un modello di dispositivo, detto stratigrafo, che coglie l'immagine di uno spettro, cioè

l'insieme delle informazioni riguardanti ogni componente di una radiazione: la distribuzione della sua intensità in funzione di una delle grandezze che la caratterizzano (frequenza, lunghezza d'onda, energia, massa). Durante i vent'anni successivi arrivano nuove macchine tomografiche, pensate soprattutto per permettere immagini del tronco. I sostenitori della Tomografia Assiale Computerizzata (meglio conosciuta come TAC), che collega i raggi X al computer in un nuovo modo, si adoperano per fare capire che queste macchine sono possibili e utili per la medicina. Dagli anni Cinquanta vengono sviluppati vari modelli, che, nel caso di quello di William Oldendorf dell'Università del Minnesota, richiedono ben 28 mila equazioni simultanee per avere le informazioni necessarie per ricostruire l'immagine. Anche il fisico statunitense della Tufts University, Alan Cormack, sperimenta un modello per la ricostruzione al computer d'immagini di spettri asimmetrici.

Nel 1971 Godfrey Newbold Hounsfield, sostenitore dell'idea che si può ricostruire un'immagine prendendo le misure dell'oggetto da varie angolature, esamina il cervello di una donna per la quale, dati i sintomi, si sospetta la presenza di un tumore. I raggi X vengono fatti passare attraverso il cervello della donna e poi catturati da un rilevatore. In 14 ore di esame, muovendo la fonte dei raggi e il rilevatore, si riescono a ottenere e immagazzinare informazioni da 180 punti di vista diversi. Dall'elaborazione dei dati al computer scaturisce un'immagine in cui è facilmente riconoscibile la presenza di un tumore nel lobo frontale sinistro della paziente. Questa tecnica diagnostica migliora rapidamente, anche grazie a computer sempre più potenti: diminuiscono i tempi – da 14 ore a un secondo – per ottenere l'immagine. Nel 1979 Godfrey Hounsfield viene premiato con il Nobel, insieme ad Alan Cormack, per l'invenzione della TAC.

Usando gli isotopi radioattivi i ricercatori comprendono la possibilità di sfruttare il fatto che alcuni isotopi emettono positroni e che, una volta iniettati nel flusso sanguigno, possono essere riconosciuti e i loro spostamenti tracciati grazie a rivelatori sensibili. Nasce così la PET (*Positron Emission Tomography*– Tomografia a Emissione di Positroni).

Murray Phelps, nel 1975, combina la medicina nucleare con le tecniche di*imaging*, e dimostra che queste tecniche permettono ai medici di seguire le funzioni metaboliche, il flusso sanguigno attraverso il corpo e i processi funzionali all'interno del cervello. In pratica, una sostanza metabolizzata dal cervello viene marcata con un isotopo radioattivo a rapido decadimento e iniettata nel circolo sanguigno. Le molecole radioattive della sostanza decadono emettendo una particella, chiamata positrone, che presto collide con un elettrone. In seguito alla collisione due particelle luminose ad alta energia fuoriescono dal cranio in direzioni opposte e vengono rilevate da uno scanner. Il computer analizza milioni di tali impulsi e li converte in una sequenza di immagini in movimento che rappresentano il funzionamento del cervello nella particolare sezione trasversale esaminata: queste vengono quindi proiettate su uno schermo televisivo. Le immagini sono a colori, e le aree che appaiono colorate con tinte più vivide e calde rappresentano aree cerebrali in cui i tassi metabolici della sostanza iniettata sono più alti.

La tecnica della risonanza magnetica si sviluppa a seguito di un'idea, concepita dal fisico Wolfgang Pauli nel 1924, per cui i nuclei di certi atomi hanno un momento angolare (godono, cioè, della proprietà di un corpo in stato di rotazione) e diventano magnetici. Nel 1937 Isidor Isaac Rabi misura il momento magnetico, o spin del nucleo, per il quale conia la locuzione risonanza magnetica nucleare. Negli anni Cinquanta e Sessanta si capisce che la tecnica di misurazione può essere utilizzata per distinguere i tessuti maligni da quelli sani, consentendo di riconoscere il cancro al suo primo stadio. Paul Christian Lauterbur, un

chimico della State University di New York, si interessa dei dati della risonanza magnetica nucleare e nel 1971 capisce che si può ottenere un'immagine applicando i gradienti (ossia le variazioni) del campo magnetico in direzioni diverse. La risonanza magnetica nucleare non richiede la somministrazione né di raggi X né di traccianti radioattivi. Il paziente viene posto all'interno di un grande magnete circolare, che con i suoi campi provoca il movimento degli atomi di idrogeno presenti nelle molecole del corpo. Quando il campo magnetico viene disattivato, gli atomi tornano alla posizione originale, producendo un segnale elettromagnetico. Tali segnali vengono letti dal computer e tradotti in immagini dei tessuti. Dagli anni Novanta, la*risonanza magnetica nucleare*è alla base di una metodologia di studio dell'attività neurale (ma anche la funzionalità di altri organi), la risonanza magnetica funzionale, che consente di visualizzare la risposta emodinamica di un organo, cioè il contrasto tra diversi livelli di ossigenazione dell'emoglobina. Questa metodologia diagnostica sta trovando larga applicazione nell'ambito della neurologia e della psichiatria.

Anche la tecnica d'immagine basata sugli ultrasuoni è diventata computerizzata. Come suggerito dalla parola, l'ultrasuono rivela le onde sonore ed è l'erede del sonar, la tecnologia usata per localizzare i sottomarini durante la seconda guerra mondiale. Gli ultrasuoni sono entrati in medicina negli anni Cinquanta e hanno trovato le prime e più significative applicazioni nell'ambito della ginecologia, per visualizzare lo sviluppo dell'embrione e del feto. Gli ultrasuoni infatti sono privi di radiazioni e rappresentano, anche grazie a computer sempre più potenti, un modo per catturare immagini in movimento e i dettagli dell'interno del corpo.

Numerosi casi medici e chirurgici hanno bisogno di combinare le varie tecniche d'immagine che, grazie a strumenti informatici sempre più potenti, possono addirittura essere riunificate su un singolo schermo. Naturalmente queste tecniche rappresentano strumenti diagnostici per la medicina, ma oggi vengono sempre più spesso ritenute indispensabili dagli specialisti anche per monitorare gli interventi chirurgici. Vengono così utilizzate sia dai radiologi per effettuare cateterizzazioni arteriose, sia per interventi di ostetricia e ginecologia.

Le terapie mediche: sulfamidici e antibiotici

di Stefano Canali

La nascita della chemioterapia e l'invenzione del Salvarsan

Sul finire dell'Ottocento lo sviluppo delle tecniche di colorazione dei tessuti fornisce gli strumenti decisivi per l'avvio della chimica terapeutica antinfettiva. Nel 1876 Heinrich Caro, lavorando alla Basf (Badische Amilin-und Soda-Fabrik),l'industria chimica tedesca, scopre il blu di metilene, che si dimostra efficace per colorare e quindi mettere in evidenza microrganismi e cellule nervose nelle ricerche istologiche. La possibilità di colorare in maniera differenziale i microrganismi costituisce un intervento specifico sulle loro proprietà fisiologiche e suggerisce a Paul Ehrlich di studiare le eventuali capacità dei coloranti di interferire selettivamente sui processi vitali dei microbi patogeni, senza interessare le funzioni dell'organismo umano. Nel 1891 Ehrlich realizza il primo incoraggiante tentativo di usare i coloranti di sintesi come "proiettili magici", secondo la metafora da egli stesso proposta. Osservando che il blu di metilene colora selettivamente il plasmodio malarico, Ehrlich somministra il colorante a due pazienti colpiti di malaria. In quel periodo, l'assenza di modelli animali della malattia impedisce tuttavia la prosecuzione delle ricerche.

Nei primi anni del Novecento, Ehrlich apprende che un altro protozoo patogeno, il tripanosoma, causa della tripanosomiasi (o malattia del sonno) nell'uomo, infetta anche gli animali. Inizia così a saggiare vari agenti chimici sulla tripanosomiasi sperimentale, in particolare l'atoxil, un composto organo-arsenicale rivelatosi in grado di eliminare i tripanosomi dal sangue degli animali infetti. L'atoxil si dimostra tossico, causa cioè di cecità e sordità e di lesioni a carico dei nervi del cranio. Ehrlich quindi tenta di modificarne la struttura chimica al fine di ottenere una nuova molecola con le stesse proprietà antinfettive, ma non tossica per il nervo ottico. Il gruppo di Ehrlich sintetizza così centinaia di sostanze. Piuttosto incoraggianti sono i risultati ottenuti con gli arsenobenzoli.

Mentre vengono sviluppate queste ricerche, nel 1905, vengono isolate le spirochete cioè gli agenti causali della sifilide. Sulla base dell'apparente somiglianza di questi microrganismi con il tripanosoma, il gruppo di Ehrlich avvia la valutazione sulle spirochete dell'efficacia dei centinaia di composti arsenicali già sintetizzati. Nel 1909 Sahachiro Hata, uno dei ricercatori del gruppo di Ehrlich, scopre che il composto 606 è attivo contro la sifilide. Dopo alcuni mesi di studi sugli animali e indagini precliniche, Ehrlich annuncia la scoperta delle proprietà terapeutiche del composto 606, l'arsfenamina, che viene prodotta e commercializzata dalla Hoechst col nome di Salvarsan. Due anni più tardi viene messa a punto una nuova molecola, il composto 914, o Neosalvarsan, più solubile in acqua quindi più facilmente somministrabile ma sostanzialmente caratterizzato dalla stessa tossicità. Nonostante gli effetti collaterali che causano, i due composti rappresentano i primi chemioterapici (farmaci chimici attivi su microrganismi patogeni) antinfettivi per uso umano e rivoluzionano la cura della sifilide, restando la terapia di prima scelta sino agli anni Quaranta, quando arriva la penicillina.

I sulfamidici

Seguendo la strada aperta da Ehrlich, la ricerca sulle proprietà antinfettive dei

coloranti porterà negli anni Trenta Gerhard Domagk alla scoperta dei sulfamidici, i primi farmaci antibatterici.

Nel 1927, Domagk, incaricato dall'industria chimica IG Farben della ricerca sui farmaci per il trattamento delle malattie interne infettive, sceglie di condurre le ricerche di inibizione chimica dello sviluppo batterico sul modello sperimentale dell'infezione da streptococco. Dopo alcuni anni, la linea di ricerca più promettente si rivela quella sui coloranti azoici, tra cui in particolare la fenazopiridina (un colorante rosso) e un suo analogo, la crisoidina. Pur dotata di proprietà antisettiche sulle culture streptococciche, la crisoidina si rivela inefficace sul modello animale sperimentale. A questo punto Heinrich Horlein, direttore della divisione medica della IG Farben, si ricorda che nel 1909, lavorando alla Bayer, era riuscito a potenziare la capacità di legarsi alla lana dei coloranti azoici incorporando un gruppo sulfonamidico nella loro struttura. Suggerisce pertanto di tentare una cosa analoga per migliorare l'efficacia antibatterica dei coloranti azoici. Così, nel novembre del 1931, il test di efficacia sul primo colorante sulfamidico dimostra che la sua somministrazione guarisce gli animali dall'infezione streptococcica. Nel 1932, Domagk presenta richiesta di brevetto per un gran numero di coloranti sulfamidici, uno dei quali sarebbe diventato universalmente noto come Prontosil rosso, primo sulfamidico per il trattamento delle infezioni batteriche nell'uomo. Le prove dell'efficacia clinica dei sulfamidici si accumulano velocemente, ma Domagk attende sino al 1935 per pubblicare i risultati delle sue ricerche. Quello stesso anno un gruppo di ricerca dell'Institute Pasteur di Parigi, coordinato da Ernest Fourneau e di cui fanno parte Federico Nitti, Daniel Bovet, Jacques e Thérèse Tréfoüel chiarisce le ragioni per cui il Prontosil non possiede azione batteriostatica*in vitro*. Il Prontosil deve essere metabolizzato nell'organismo, cioè il gruppo azoico (rosso) dev'essere scisso, per formare un composto incolore, il sulfonilamide o sulfamidico, che è la sola e vera parte battericida. Il sulfamidico viene presto sintetizzato, dimostrando un'efficacia superiore al Prontosil. Negli anni successivi vengono sintetizzati decine e decine di nuovi sulfamidici, sempre più attivi e meno tossici, come la sulfapiridina, con la quale nel 1943 sarà curata la polmonite di Winston Churchill, e il sulfatioazolo, che, formulato nel 1939, resterà per oltre due decenni il parametro di valutazione dell'attività antimicrobica di tutti i nuovi agenti antinfettivi. Con l'avvento della penicillina e dei suoi derivati semisintetici l'uso dei sulfamidici e la ricerca su questa classe di farmaci vengono significativamente ridimensionati. Verso la metà degli anni Sessanta però la scoperta dei meccanismi d'azione dei sulfamidici fa rinascere l'interesse per queste versatili sostanze farmacologiche che oggi, pur ormai limitate nell'uso, entrano nella composizione anche di ipoglicemizzanti, diuretici, antitiroidei, cioè non solo di preparati batteriostatici.

Gli antibiotici: la penicillina

Gli antibiotici sono composti generalmente ottenuti da microrganismi (muffe, funghi, batteri) capaci di distruggere microrganismi patogeni o inibirne la crescita. L'idea di terapia antibiotica viene avanzata per la prima volta da Louis Pasteur nel 1877, in una comunicazione nella quale si dimostra l'antagonismo tra clostridio settico e*Bacillus anthracis*, il batterio responsabile del carbonchio. Per descrivere la competizione tra specie diverse di microrganismi, il batteriologo francese Jean Paul Vuillemin propone nel 1889 il termine antibiosi.

In quella data si sono già accumulate diverse osservazioni sulla competizione tra muffe e batteri, in particolar modo sulle capacità di alcuni ceppi della muffa Penicillium di contrastare la crescita batterica. Tra queste ricordiamo le esperienze di John Tyndall del

1876 o quelle di Vincenzo Tiberio a Napoli nel 1895. A ridosso del Novecento, di particolare rilievo sono gli studi di Bartolomeo Gosio e di Ernest Duchesne. Il primo, a Roma, aveva cristallizzato nel 1896 una sostanza antibiotica apartire da una coltura di*Penicillium glaucum*. L'acido micofenolico – così Gosio chiamò questa sostanza nel 1913 – troppo tossico per un impiego in clinica, rappresenta tuttavia la prima penicillina mai indagata. A Duchesne si deve invece nel 1897 la prima lunga monografia dedicata all'esame delle possibili applicazioni terapeutiche della competizione tra microrganismi.

Gli incoraggianti risultati ottenuti con il Penicillium però non riescono a dare impulso a ricerche sistematiche, così per oltre vent'anni nessuna significativa acquisizione sarà ottenuta sull'azione antibiotica di quella muffa.

Tornando dalle vacanze alla fine dell'estate del 1928, Alexander Fleming osserva a Londra l'inibizione della crescita in una coltura di stafilococchi intorno a una muffa di*Penicillium*sviluppatasi in una piastra di Petri dimenticata per oltre un mese sul bancone del laboratorio. Fleming ipotizza che la muffa rilasci la penicillina, sostanza capace di causare la lisi batterica. Tenta quindi di purificarla filtrando il fluido su cui era stato appositamente messo in coltura altro*Penicillium notatum*. Il filtrato dimostra di inibire la crescita e talora di uccidere vari tipi di batteri, ma non ad esempio il*Bacillus influenzae*. Nella pubblicazione di questa scoperta, Fleming sembra non comprendere appieno il significato delle sue osservazioni e userà a lungo la penicillina come reattivo di laboratorio per isolare in particolare il*Bacillus influenzae*.

Nel decennio successivo alla scoperta di Fleming diversi gruppi di ricerca tentano vanamente di ottenere la penicillina in forma pura, al fine di avviarne la produzione per scopi terapeutici. Tuttavia la penicillina estratta con vari metodi risulta sempre troppo labile e si degrada prima di cristallizzare.

Nel 1938, a Oxford inizia la collaborazione di Howard Walter Florey ed Ernst Boris Chain per una ricerca finanziata dalla Rockefeller Foundation sulle sostanze naturali generate dai microrganismi. Nell'allora scarna letteratura sull'argomento, Chain rintraccia il lavoro di Fleming e i due iniziano a studiare la penicillina. Giungono dapprima all'isolamento e quindi nel 1940 a identificare il principio attivo in forma stabile. La penicillina in forma pura e cristallizzata può ora essere saggiata in vivo nelle infezioni sperimentali sugli animali. Nel maggio del 1940 Florey inocula una sospensione letale di streptococchi a otto cavie: a quattro di esse somministra quindi dosi intraperitoneali di penicillina, mentre una riceve soltanto una singola dose. Gli animali non trattati muoiono, così come il topo trattato con una singola dose. È quella la prima dimostrazione sperimentale della moderna terapia antibiotica, che l'anno successivo viene testata per la prima volta sull'uomo, riscontrando un'analoga straordinaria efficacia per il trattamento delle infezioni batteriche.

La guerra dà uno straordinario impulso alle ricerche finalizzate alla messa a punto di tecniche di produzione della penicillina su scala industriale col metodo della fermentazione o alla scoperta delle procedure per la sintesi della sostanza. Prima della fine della guerra questo sforzo porta alla produzione di quantità eccezionali di penicillina e alla messa a punto presso il MIT (Massachusetts Institute of Technology) di Boston delle prime penicilline semisintetiche.

Sembra che sia stato l'ucraino naturalizzato americano Selman Abraham Waksman a

coniare il termine antibiotico, per designare le sostanze ottenute dai microrganismi e in grado di distruggere i batteri. A Waksman si deve anche la scoperta della streptomicina nel 1944, primo antibiotico specifico per il trattamento della tubercolosi.

Un'altra scoperta di rilievo nel campo degli antibiotici si deve a Giuseppe Brotzu, direttore dell'Istituto di Igiene di Cagliari. Questi, nel 1945, nota che la muffa*Cephalosporium acremonium*impedisce lo sviluppo di batteri persino nelle acque di fogna. Usando la tecnica di Fleming, Brotzu riesce a ottenere dai fluidi di coltura un filtrato antibatterico molto attivo e a largo spettro. Le ricerche di Brotzu non riescono a suscitare interesse in Italia e ancor meno all'estero. Nel 1948 l'igienista sardo entra in contatto con Howard Walter Florey e Norman Heatley e col gruppo di studio sugli antibiotici del Medical Research Council inglese. Si arriva così in Inghilterra a isolare un primo composto, la cefalosporina P, quindi la cefalosporina N e quindi nel 1962 la cefalosporina C. I composti isolati dal ceppo di*Cephalosporium*di Brotzu non hanno impiego clinico ma serviranno come base per la ricombinazione chimica destinata alla produzione di cefalosporine semisintetiche. A partire dal 1964 la commercializzazione di varie cefalosporine consente di affrontare infezioni batteriche non sensibili all'azione delle penicilline. Altrettanto ben tollerate come le penicilline, ma a differenza di queste quasi tutte somministrabili per via orale, le cefalosporine verso gli anni Settanta hanno superato nell'impiego la classe di antibiotici inaugurata dalla scoperta di Fleming.

Nei decenni successivi i farmacologi hanno sostanzialmente migliorato la qualità degli antibiotici scoperti, mentre la medicina rileva il problema della resistenza degli agenti infettivi agli antibiotici, che di fatto oggi sta mettendo sotto scacco la terapia medica e spinge la ricerca a esplorare nuove strategie basate sulle tecniche della biologia molecolare in grado di neutralizzare la replicazione degli agenti infettivi, o addirittura a usare nella lotta contro i batteri dei virus che infettano e lisano i batteri (batteriofagi). Per esempio, una delle malattie che ha maggiormente guadagnato in termini di ripresa della sua diffusione dallo sviluppo della resistenza è la tubercolosi. Lo sviluppo della resistenza risulta sicuramente favorito dall'uso improprio degli antibiotici e dell'aumento di pazienti immunodepressi ospedalizzati. Tuttavia alla base del fenomeno c'è soprattutto il meccanismo evolutivo della selezione naturale, che consente alle popolazioni batteriche di sviluppare, attraverso la sopravvivenza differenziale di ceppi meno suscettibili al farmaco, una risposta adattativa all'attacco terapeutico contro l'infezione.

Dai trapianti alla medicina rigenerativa

di Gilberto Corbellini

La natura del rigetto

Le diverse possibilità di successo dei trapianti tra organismi vengono studiate sperimentalmente e in modo sistematico già nell'Ottocento da Paul Bert, allievo di Claude Bernard e che nel 1863 pubblica*De la greffe animale*, in cui dimostra che gli autotrapianti (oggi isotrapianti o trapianti isologhi) attecchiscono sempre, mentre gli omotrapianti (allotrapianti) e gli eterotrapianti (xenotrapianti) incontrano via via meno successo in relazione inversa alla complessità degli organismi su cui venivano sperimentati, per risultare praticamente impossibili nei mammiferi.

Lo sviluppo delle tecniche chirurgiche porta a un'ampia sperimentazione sui trapianti a partire dalla fine del XIX secolo, che diviene ancor più massiccia dopo che Alexis Carrel, agli inizi del Novecento, mette a punto la tecnica dell'anastomosi vascolare, ossia la sutura fra loro di vasi sanguigni. Nel 1912 Georg Schöne ricava, dagli studi sperimentali dei tumori trapiantati, che il rigetto è tanto meno accentuato quanto maggiore è la parentela sanguigna fra donatore e ricevente, e che è più tempestivo nel caso di un secondo trapianto, o nel caso in cui il ricevente è stato immunizzato con componenti biologici del donatore.

Sulla scia dell'interesse suscitato dagli studi endocrinologici, vengono intanto tentati diversi esperimenti di trapianto di tessuti ghiandolari tra animali e da animali all'uomo, tra cui quelli famosi e largamente praticati degli xenotrapianti di tessuti testicolari da scimpanzé o babbuino all'uomo proposti da Sergei Voronoff nei primi tre decenni del Novecento. In quel contesto viene tentata anche l'"antiumanizzazione" preventiva degli animali mediante trattamento dell'animale a cui sarebbero state prelevate le ghiandole con siero sanguigno del ricevente: l'inverosimile presupposto è che in questo modo l'organo trapiantato sia in grado di difendersi meglio dall'aggressione del sistema immunitario dell'ospite.

Mentre si scopre che la reazione immunitaria al trapianto non si manifesta negli embrioni, che i tessuti linfatici proliferativi sono responsabili del rigetto, e che questo può essere inibito dal trattamento del ricevente con raggi X, gli studi genetici sui trapianti di tumore consentono di individuare il complesso principale di istocompatibilità come la fonte degli antigeni contro cui si indirizzano le reazioni di rigetto. Nel 1916 gli americani Ernest Edward Tyzzer e Clarence Cook Little ipotizzano un controllo genetico dell'immunità ai trapianti di tumore. Nel 1937 il patologo inglese Peter Alfred Gorer identifica nel gene di un gruppo sanguigno del topo (gruppo II) questo tipo di funzione. Lo studio dei geni di istocompatibilità nel topo (H-2) sarebbe stato realizzato dallo stesso Gorer e da George Snell che, lavorando con ceppi di topi congenici, cioè geneticamente omogenei, mostrano che gli antigeni riconosciuti nel rigetto dei trapianti sono sotto il controllo genetico.

Nel 1927 si registra il successo di un trapianto di pelle fra gemelli identici, ma senza che ancora si arrivi a capire perché un trapianto tra gemelli monocoriali non va incontro a rigetto. L'ostacolo del rigetto intanto induce ad accantonare ogni prospettiva clinica per il trapianto, nonostante la tecnologia chirurgica abbia risolto le principali difficoltà

operatorie. Ma la necessità della chirurgia militare di poter trattare ustioni e ferite rilancia l'interesse per il problema del trapianto di pelle, ed è proprio allo scopo di capire come evitare il rigetto dei trapianti di pelle che lo zoologo inglese Peter Medawar, a partire dal 1944, inizia a studiare la fenomenologia del rigetto. Nel 1953 Medawar è in grado di annunciare, insieme a Rupert Everett Billingham e Leslie Brent, che le leggi del rigetto del tumore trapiantato sono valide per tutti i trapianti, che corrispondono alle regole della reazione immunitaria e che è possibile indurre una tolleranza immunitaria specifica al trapianto.

Le basi genetiche dell'istocompatibilità nell'uomo vengono scoperte nel 1958 da Jean Dausset, da Rose Payne e da Jon van Rood. Nella prima metà degli anni Sessanta la tipizzazione immunogenetica, ovvero il confronto tra i profili genetici rappresentati a livello degli antigeni di istocompatibilità, diventerà la tecnica di routine per stabilire a priori il grado di compatibilità tra donatore e ricevente in vista del trapianto.

L'alba della medicina dei trapianti

Nel 1951 vengono intanto effettuati in Francia da René Kuss i primi trapianti di rene da cadavere e, l'anno successivo, Jean Hamburger annuncia il primo trapianto di rene da donatore vivente volontario. Nel 1954 John Merril e Joseph Murray trapiantano con successo un rene tra due gemelli monozigoti. La scoperta della tolleranza immunitaria convince i chirurghi a tentare, nella seconda metà degli anni Cinquanta, la creazione con varie strategie delle chimere, per esempio inoculando il midollo osseo del donatore in un ricevente trattato con radiazioni. Dopo diversi tentativi di utilizzare il trapianto di midollo come trattamento preventivo antirigetto, con rari successi e scontrandosi sistematicamente con una grave reazione del trapianto contro l'ospite (*graft versus host disease*) quasi sempre mortale, il trapianto stesso di midollo diviene un trattamento terapeutico di malattie del sangue (a partire dal 1968).

Nei primi anni Sessanta all'immunosoppressione ottenuta con radiazioni si va sostituendo l'immunosoppressione realizzata grazie alla scoperta dei primi farmaci "antirigetto", come l'azatioprina e la 6-mercaptopurina, associati con steroidi. I primi trapianti di fegato vengono effettuati da Thomas Starzl nel 1963, ma il primo successo si registra nel 1967. Sempre nel 1967, il 3 dicembre, Christiaan Barnard effettua il primo trapianto di cuore, che avrà un impatto mediatico internazionale tale da lanciare definitivamente in orbita la medicina dei trapiani. La ciclosporina, scoperta nel 1972 e introdotta nella clinica del trapianto nel 1983, consente di tenere sotto controllo le reazioni di rigetto senza deprimere l'emopoiesi (generazione del sangue). Vengono quindi messi a punto protocolli antirigetto sempre più efficaci, la clinica registra il trapianto sperimentale di altri organi con crescenti aspettative di successo e virtuosismi chirurgici sempre più mirabolanti: il polmone nel 1977, visceri addominali multipli nel 1989, l'intestino nel 1992, mentre il primo pancreas è anch'esso trapiantato nel 1967.

Nel 1963 e nel 1964, ovvero nel periodo pionieristico della medicina dei trapianti, vengono nuovamente sperimentati gli xenotrapianti, con trapianti di rene da scimpanzé a uomo e trapianti cardiaci, renali ed epatici da babbuino a uomo. I risultati sono scoraggianti, anche se dimostrano che con una terapia immunosoppressiva continuata è possibile la sopravvivenza fino a un anno, e che la perfusione di fegati animali ex vivo può contribuire significativamente alla sopravvivenza di pazienti con gravi insufficienze epatiche. Si tratta di interventi che appaiono giustificati solo in un contesto di scarsità di

organi e a fronte di situazioni particolarmente gravi, in cui i medici, autorizzati dai pazienti, si sentono liberi di praticare tentativi estremi.

L'avvento di una più efficace tecnologia di emodialisi e l'introduzione del concetto di morte cerebrale, da parte di un comitato istituito ad Harvard nel 1968, migliorano le prospettive di attesa nel trapianto di rene e consentono una maggiore disponibilità di organi. Inoltre, la scoperta degli anticorpi naturali contro antigeni eterologhi e la scoperta della ciclosporina induce ad accantonare temporaneamente la ricerca sugli xenotrapianti.

Il rilancio degli xenotrapianti e il trapianto di tessuti

L'attenzione verso interventi da donatore di specie diversa viene nuovamente rilanciata dal famoso trapianto effettuato nel 1984 di un cuore di babbuino su una neonata con una grave malformazione cardiaca (*Baby Fea*) che sopravvive 20 giorni.

Dalla seconda metà degli anni Ottanta le ricerche ripartono anche con la nuova prospettiva dell'ingegnerizzazione di animali, in particolare di maiali. Sembrerebbe che nel rigetto degli organi di maiale la risposta immunitaria più importante sia rappresentata da anticorpi preformati che riconoscono strutture molecolari che sono dei residui zuccherini prodotti da un enzima codificato da un solo gene e che si trovano sull'endotelio vascolare (il tessuto dei vasi sanguigni) del maiale (a-Gal). Essi, infatti, scatenano una reazione iperacuta mediata dal complemento in grado di rigettare l'organo nell'arco di minuti. Si arriva così all'ipotesi che si possano trovare sistemi di controllo del rigetto degli xenotrapianti molto più efficaci di quelli disponibili per controllare gli allotrapianti. Sono stati sviluppati diversi metodi che in contesti sperimentali, cioè studiati in modelli animali, appaiono efficaci per prevenire il rigetto iperacuto.

Lo xenotrapianto rappresenta la prima effettiva possibilità di modificare il donatore e non ilricevente dell'organo, soprattutto alla luce dei potenziali sviluppi dell'ingegneria genetica, del trasferimento di geni e della clonazione. L'allevamento di maiali con una struttura dell'endotelio vascolare verso cui l'uomo non abbia alcun anticorpo preformato sarebbe l'ideale, in quanto la produzione di anticorpi indotti e la risposta cellulare sarebbero in tal caso soppresse inducendo la tolleranza nel ricevente. Rimane comunque aperto il problema circa la funzionalità degli organi di maiale nell'ambiente umano. Pur essendo stato dimostrato infatti che la perfusione ex vivo di fegato di maiale in pazienti con epatiti fulminanti può produrre un certo grado di detossificazione del sangue e migliorare l'attività cerebrale, non è ancora chiaro fino a che punto i tessuti di maiale possano supportare tutte le necessità proteiche, enzimatiche e ormonali caratteristiche dei tessuti umani. Inoltre, sussistono i rischi concreti di zoonosi associati alla pratica dello xenotrapianto, cioè la possibilità che dei retrovirus che infettano gli animali da cui sarebbero prelevati gli organi si trasmettano all'uomo. Peraltro sembrerebbe che l'inattivazione dei virus da parte del sistema immunitario virale avvenga proprio attraverso alcuni dei meccanismi coinvolti nella reazione iperacuta agli xenotrapianti, su cui si stanno concentrando molte delle strategie per prevenire il rigetto.

Il trapianto di cellule e tessuti animali nell'uomo è stato nel frattempo riconosciuto come potenzialmente efficace per diverse malattie dovute a disfunzioni o perdite tissutali; i primi approcci a livello di sperimentazione clinica di questa impostazione hanno riguardato il trattamento del diabete. Il trapianto di isole pancreatiche di maiale per supplire alla carenza di cellule che producono l'insulina è stato per la prima volta sperimentato

nell'uomo in Svezia nel 1990, ma, nonostante l'équipe medica sia riuscita a evitare il rigetto in questo e in altri dieci pazienti trattati, non è stata registrata una riduzione della richiesta di insulina esogena. Gli xenotrapianti di tessuti neurali sono già stati tentati per il trattamento di stati avanzati di altre malattie come il morbo di Huntington, di Parkinson e della malattia di Alzheimer.

Le cellule staminali: le origini della medicina rigenerativa

A partire dagli ultimi anni del Novecento si fa strada la prospettiva di utilizzare le cellule staminali presenti, con diversi assetti fisiologici, sia nell'embrione, sia nel feto, sia nell'organismo adulto, dallo studio delle quali ci si attendono fondamentali informazioni sui meccanismi che regolano il controllo genetico ed epigenetico dello sviluppo, ma soprattutto la messa a punto di trattamenti terapeutici rigenerativi e riparativi per gravi condizioni traumatiche, come le paralisi, le malattie degenerative come il Parkinson, il diabete, l'infarto, la sclerosi amiotrofica o il cancro.

I due eventi che catalizzano l'attenzione sulla ricerca nel campo delle cellule staminali e della cosiddetta medicina rigenerativa sono stati la prima clonazione di un mammifero, la pecora Dolly, ottenuta nel 1996, e la derivazione di una linea stabile di cellule staminali umane embrionali da parte di un gruppo dell'Università del Wisconsin nel 1998. Già dagli anni Sessanta si pratica, con il trapianto di midollo osseo, una terapia rigenerativa che utilizza delle staminali adulte, mentre nel corso degli anni Ottanta e Novanta vengono identificate cellule staminali nel cordone ombelicale e a livello di diversi distretti istologici dell'organismo adulto, come il cervello, il fegato, l'epidermide. La possibilità di manipolare le staminali embrionali, derivate dalla massa cellulare interna della blastocisti, apre prospettive più avanzate, a cominciare dal fatto che, diversamente dalle staminali somatiche, se ne possono ottenere delle quantità desiderate. A suscitare grandi aspettative terapeutiche è stata, fin dall'inizio, soprattutto la prospettiva di creare, mediante la tecnica del trasferimento nucleare (clonazione), delle linee cellulari staminali embrionali geneticamente identiche al paziente che necessita di trattamento. È questa la clonazione terapeutica.

L'utilizzo di staminali cosiddette adulte, meno problematico dal punto di vista etico, è un ulteriore obiettivo della medicina rigenerativa. Sono ancora tante, comunque, le questioni di difficile soluzione: dalla transdifferenziazione – ossia dal processo per cui, in particolari condizioni di coltura, alcune cellule acquisiscono un altro fenotipo e quindi una nuova natura – spesso difficile da ottenere; al ricorso all'immunosoppressione per cui si ricorre a particolari terapie per contrastare le risposte immunitarie dell'organismo per evitare il rigetto; al controllo del potenziale tumorigenico che potrebbe scatenarsi applicando tali tecniche. La clonazione terapeutica, la cui praticabilità e potenziale efficacia è stata dimostrata finora solo su animali, consentirebbe appunto di risolvere definitivamente il problema della compatibilità immunologica. Nel 2007 due gruppi di ricercatori, uno guidato da Shinya Yamanaka e l'altro da James Thompson, sono riusciti a indurre, con il trasferimento di alcuni geni, la riprogrammazione di cellule umane adulte, ottenendo delle cellule chiamate "staminali pluripotenti indotte", da cui ci si aspettano ricadute applicative più rapide, per il fatto che non si usano embrioni e se ne possono produrre quantità superiori a quelle cosiddette adulte.

Un impiego relativamente sottostimato, soprattutto nella mentalità comune, è l'enorme potenziale che le staminali hanno per la ricerca farmacologica. Utilizzare cellule

staminali con un patrimonio genetico modificato per avere un fenotipo patologico permette, infatti, di avere modelli sperimentali umani potenzialmente assai utili. Il trasferimento di nucleo diventerebbe quindi un passaggio necessario per avere modelli mirati e specializzati al fine di identificare i fenotipi patologici, studiarne le caratteristiche funzionali e quindi sviluppare e testare farmaci e protocolli clinici. Lo studio di questi aspetti allargherebbe, peraltro, i confini epistemologici della medicina contemporanea, spostando l'accento non più sul solo genoma come esclusiva causa delle malattie.

Le applicazioni mediche della genetica

di Gilberto Corbellini

Un nuovo approccio alle malattie genetiche

Di genetica medica in senso proprio si può parlare solo dopo la seconda guerra mondiale, quando una forma di "eugenica riformata" si sviluppa sulla base di un approccio esclusivamente mendeliano allo studio della trasmissione delle malattie ereditarie, che rigetta le teorie della degenerazione. Nella seconda metà dell'Ottocento le teorie della degenerazione, reinterpretate in chiave darwiniana, spiegano le malattie a ricorrenza familiare, insensibili all'ambiente, in termini di mutazioni del germe materno o paterno, responsabili della comparsa di nuovi caratteri che si sarebbero trasmessi identici nelle generazioni. Queste idee alimentano l'impostazione razzista delle applicazioni mediche della genetica e si diffondono nei primi decenni del XX secolo, contemporaneamente, in Germania, Francia, Gran Bretagna e Stati Uniti.

Agli inizi del secolo le malattie a trasmissione mendeliana riguardano un numero molto ristretto di pazienti, in rapporto alle grandi patologie caratterizzate da un'ereditarietà complessa, come sono in questi anni di fatto ritenute le "eredointossicazioni" (alcolismo) o le "eredoinfezioni" (tubercolosi e sifilide), le malattie mentali (epilessia e psicosi) e le idiozie. In tal senso l'interesse medico autentico (cioè non più finalizzato a un uso sociopolitico della genetica) nei riguardi dell'ereditarietà mendeliana non si inscrive in nessuna delle due grandi correnti in seno al movimento eugenico: quella biometrista di Francis Galton che considera inapplicabile il mendelismo ai tratti continui e quindi anche alle caratteristiche degli animali superiori, e quella statunitense di Charles Davenport, che ritiene che tutti i tratti fisiologici e patologici si trasmettano secondo le leggi di Mendel (le discordanze vengono spiegate con la complessità dei meccanismi sottostanti l'espressione dei tratti).

Due testi di riferimento all'inizio del Novecento, il*Traité de maladies familiales et congenitales*del 1907 di Eugène Apert e il capitolo*Heredity of the diseases of the children*del trattato di pediatria di Archibald Garrod e Frederick Batten del 1913, mettono l'accento sulle difficoltà di studiare la trasmissione mendeliana nella specie umana, a causa delle piccole famiglie e per l'assenza di unioni endogamiche. I medici studiano, quindi, il malato ospedalizzato e cercano di ricostruire la sua storia familiare, con enormi difficoltà e risultati variabili. Niente a che vedere con i modelli matematici usati dai biometristi per trattare le tare familiari nelle popolazioni a partire da dati di psicologia sociale, né con gli studi su linee animali condotti in laboratorio da Davenport. Nel momento in cui la medicina assume l'eredità mendeliana, lo statuto eziologico che gli attribuisce è quello di una causa non specifica della malattia, ovvero di tratto secondario in un quadro clinico nel quale non arriva a definire la malattia. Se l'emofilia e la miopatia progressiva primitiva vengono definite malattie a ricorrenza familiare, il tratto ereditario è riconosciuto come incostante. Nel 1930 Lewellys Baker distingue due forme cliniche diverse di miopatia progressiva e le considera due malattie diverse, una a trasmissione dominante e una recessiva.

Dopo la seconda guerra mondiale la genetica mendeliana si impone definitivamente e le sue applicazioni mediche hanno come obiettivo di informare le famiglie per prevenire la comparsa di malattie di cui sia stata accertata la natura ereditaria. Per differenziare la

nuova impostazione medica dalle precedenti degenerazioni eugeniche viene enfatizzata già dalla fine degli anni Quaranta la dimensione comunicativa della consulenza genetica: lo scopo della consulenza genetica diventa quello di mettere a disposizione dei familiari le informazioni nel modo più completo e comprensibile, evitando di indirizzare le scelte dei pazienti. Nel 1948 viene fondata la American Society of Human Genetics, nuova denominazione dell'American Eugenics Society. Non si tratta di una associazione di medici, ma di genetisti con interesse per le popolazioni e per i risvolti statistici delle malattie monogeniche. Il primo congresso annuale dell'ASHG si tiene nel 1948 e i primi genetisti medici negli USA diventeranno rapidamente delle figure di riferimento internazionale: James Neel, Victor McKusick, Arno Motulsky, Alexander Bearn, Kurt Hirschorn e Barton Childs.

Nuove tecniche di indagine delle anomalie genetiche

A seguito della scoperta, nel 1956, che il numero dei cromosomi umani è 46, i pediatri cominciano a descrivere una serie di anomalie cromosomiche nei bambini. Nel 1959 Jerôme Lejeune scopre un cromosoma soprannumerario nella sindrome di Down. Nello stesso anno viene descritta anche l'anomalia dei cromosomi sessuali nelle sindromi di Turner e Klinefelter. Altri due tipi di anomalie cromosomiche, il mosaicismo e due o più linee cellulari cromosomicamente differenti (per esempio XY/X0 nello pseudoermafroditismo maschile) vengono descritti l'anno successivo.

Nel 1969-1971 vengono messi a punto i metodi di bandeggio (*fluorescent banding*e*G-banding*), che attraverso la colorazione di determinate aree del DNA consentono di identificare in maniera univoca un determinato cromosoma e quindi di descrivere più accuratamente le eventuali anomalie, in particolare dei cambiamenti strutturali. Si verifica così che quasi tutte le cellule tumorali portano delle anomalie cromosomiche. La prima anomalia a essere scoperta nei tumori è il cromosoma Philadelphia, nel 1960, osservato nei casi di leucemia mieloide cronica. Nel 1973 Janet Rowley dimostra che l'anomalia è dovuta a traslocazione tra i bracci lunghi dei cromosomi 9 e 22, che portano a un'attivazione incontrollata di un gene responsabile della divisione cellulare, con conseguente crescita incontrollata delle cellule mieloidi.

Nel 1978 viene quindi messo a punto il metodo di bandeggio ad alta risoluzione che consente lo studio delle microdelezioni nei tumori solidi (Wilms e retinoblastoma). La tecnica*fluorescent in situ hybridization*(FISH), attraverso cui speciali coppie di frammenti di DNA (sonde) vengono usate su cellule appena raccolte per stabilire il numero dei cromosomi presenti, viene introdotta nel 1986. Dal 1992, la comparative*genomic hybridization*(CGH), che, basandosi sulla competizione che avviene tra DNA diversi (normale e da testare), consente una caratterizzazione ancor più definita delle anomalie cromosomiche.

I primi difetti metabolici ereditari di cui si scopre il deficit enzimatico specifico sono stati il deficit di G6PD o favismo, che si manifesta con la rottura delle membrane dei globuli rossi (1952) e la fenilchetonuria, malattia metabolica caratterizzata da ritardo mentale (1953). Lo sviluppo di nuovi metodi elettroforetici e cromatografici ha consentito di caratterizzare diversi deficit enzimatici a livello di amminoacidi e del metabolismo degli acidi organici (incluse le malattie lisosomali). Nel 1964 viene introdotta la tecnica di coltivazione selettiva di cellule che con il test di complementazione consente di fare numerose scoperte di difetti enzimatici.

Con l'introduzione del test di Guthrie, atto a diagnosticare la fenilchetunuria, e l'applicazione di una specifica terapia basata su manipolazione dietetica (dimostrata nel 1956 da Hans Nickel e che consiste nell'eliminazione di cibi contenenti fenilalanina) diventa possibile uno*screening*per rilevare la malattia prima che i soggetti muoiano o sviluppino un grave ritardo mentale. Una volta ottenute terapie efficaci, è stato possibile fare diagnosi precoci tramite metodi di*screening*anche per altre gravi malattie genetiche come l'anemia falciforme (malattia genetica del sangue) e la fibrosi cistica (che si manifesta con la sovrapproduzione di muco da parte di particolari ghiandole esocrine). Mentre, nel caso di molte malattie non trattabili, le coppie che hanno già un figlio malato possono richiedere la diagnosi prenatale. La prima campagna di prevenzione contro una malattia ereditaria è stata condotta in Italia da Ezio Silvestroni e Ida Bianco nell'immediato secondo dopoguerra, e ha riguardato la talassemia. A seguito della scoperta da parte di John O'Brien nel 1969 del difetto enzimatico che nella malattia di Tay-Sachs porta alla degradazione di importanti componenti delle cellule nervose, e con lo sviluppo di un semplice test sul sangue che consente di identificare i portatori della malattia, Michael Kaback concepisce nella prima metà degli anni Settanta un programma di*screening*di popolazione per gli eterozigoti tra gli ebrei Ashkenaziti – cioè gli ebrei dell'Europa nord-orientale – di modo che le coppie in cui entrambi risultano portatori possano consapevolmente valutare se praticare l'aborto selettivo decidendo di dare alla luce solo bambini sani. Questo ha consentito di ridurre di oltre il 90 percento l'incidenza della malattia di Tay-Sachs nella popolazione di ebrei in USA, Canada e Israele, tanto che oggi è più frequente tra i non ebrei. Un programma analogo è stato promosso da Antonio Cao inSardegna a partire dalla fine degli anni Settanta per la talassemia, malattia caratterizzata da un difetto di sintesi dell'emoglobina. Nell'arco di poco più di un decennio la nascita di bambini talassemici si è ridotta a poche unità ogni anno, e il programma è stato quindi esteso ad altri Paesi del Mediterraneo e del sud-est asiatico.

Genetica delle risposte immunitarie e diagnosi prenatale

La diagnosi genetica prenatale è stata proposta nel 1956 attraverso l'analisi della cromatina sessuale negli amniociti, le cellule presenti nel liquido amniotico. Nel 1966 vengono coltivati gli amniociti ottenuti per amniocentesi, consentendo a molte coppie di portatori di tentare la gravidanza, abortendo selettivamente i feti malati. Il fluido amniotico può essere analizzato anche a livello di costituenti biochimici (alfa-fetoproteine che consentono di sospettare difetti del tubo neurale). La diagnosi prenatale mediante l'analisi dei villi coriali (frammenti di tessuto che diventerà placenta) a 9-11 settimane, viene proposta nel 1968, mentre il primo successo nella determinazione del sesso fetale è ottenuto nel 1975. Nel 1990 è messa a punto la tecnica della diagnosi genetica preimpianto, che si effettua sull'embrione creato*in vitro*, allo stadio di morula, prelevando una o due cellule che vengono analizzate per stabilire se sussistano anomalie cromosomiche o per ricercare specifiche traslocazioni o mutazioni. Nel 2002 è stato inventato il metodo di analisi del corpo polare dell'uovo; mentre sono del 2003 i primi risultati positivi nel rilevamento di cellule fetali circolanti nel sangue materno.

Anche le conoscenze sulla genetica delle risposte immunitarie trovano rilevanti applicazioni in medicina nel corso del Novecento. Dopo gli studi sui gruppi sanguigni, seguiti alla scoperta dei gruppi A-B-0 nel 1901 da parte di Karl Land- steiner, nel 1940 Philip Levine e Alexander Weiner descrivono il sistema Rh, e nel 1941 Levine scopre che l'eritroblastosi fetale (anemia emolitica del feto) è dovuta a un'incompatibilità Rh tra madre e feto. A partire dagli inizi degli anni Cinquanta, in virtù del fatto che la disponibilità

di sulfamidici e antibiotici consente anche a bambini con gravi deficit del sistema immunitario di sopravvivere per qualche tempo, vengono scoperte varie disfunzioni genetiche dell'immunità, come l'agammaglobulinemia legata al sesso, nonché un gran numero di difetti che producono immunodeficienze combinate gravi (SCID).

Verso una terapia genica: tecniche e questioni morali

Con l'avvento delle tecniche dell'ingegneria genetica è diventato possibile mappare e clonare i geni, in particolare le varianti responsabili delle malattie. Nel 1987 viene clonato il gene per la distrofia muscolare tipo Duchenne e nel 1989 quello della fibrosi cistica.

I primi tentativi di terapia genica, ovvero di correggere un difetto genetico, risalgono al 1980, quando Martin Cline, all'Università della California a Los Angeles, effettua un trasferimento di DNA ricombinante nelle cellule del midollo osseo di due pazienti, senza però l'autorizzazione dell'International Review Board dell'Università e in contrasto con le linee guida sulla terapia genica del National Institute of Health. Il primo trattamento di terapia genica approvato è stato effettuato nel 1990 da William French Anderson negli USA su una bambina di quattro anni, Ashanti De Silva, affetta da una forma grave di SCID, il deficit di adenosina deaminasi (ADA). I pazienti che mancando dell'enzima ADA, indispensabile per la maturazione dei linfociti, hanno un sistema immunitario indebolito e debbono assumere per tutta la vita un farmaco molto costoso chiamato PEG-ADA. Il deficit di ADA viene approvato per la terapia genica in quanto il deficit è a livello di un singolo gene, regolato quindi in modo semplice. Nel primo trattamento che ha avuto successo, i medici hanno inserito globuli bianchi geneticamente modificati nel corpo della paziente per rafforzarne il sistema immunitario. La guarigione non è stata completa, ma la bambina deve assumere solo settimanalmente una dose moderata di farmaco.

Nel 1998 Jeff Isner, al Saint Elisabeth Hospital di Boston, dimostra che con un'iniezione intramuscolare del gene che esprime il fattore di crescita del tessuto vascolare endoteliale (VEGF) è possibile recuperare i tessuti in necrosi degenerati per ischemia degli arti. Diversi pazienti sottoposti alla sperimentazione clinica in fase I, grazie a questa terapia genica, hanno potuto evitare l'amputazione dell'arto colpito da ischemia. La prima cura completa di una malattia mediante terapia genica è stata ottenuta nel 2000 da un'équipe francese diretta da Alain Fischer, che ha guarito 10 bambini affetti da immunodeficienza grave combinata (X-SCID), conosciuta anche come "sindrome dei bambini nelle bolle". Per il trattamento è stato utilizzato un retrovirus per far giungere nelle cellule dei pazienti il gene sano, in grado di ripristinare il sistema immunitario. I medici hanno prelevato il midollo osseo dei pazienti, coltivato in provetta le cellule staminali ematopoietiche e trasferito una copia normale del gene difettoso, inserito in un retrovirus che lo ha trasportato nelle cellule e ha permesso il suo inserimento nel DNA. Quindi hanno ritrasfuso le cellule risanate nei bambini. Degli 11 bambini trattati 10 hanno risposto bene alla terapia, perché il loro sistema immunitario ha iniziato a funzionare. Ma i più piccoli del gruppo – i due che avevano ricevuto le dosi più alte di cellule modificate geneticamente e che avevano risposto meglio al trattamento – si sono ammalati di leucemia. Probabilmente il retrovirus si è inserito in prossimità di un oncogene collegato alla leucemia infantile: un'eventualità, questa, che la teoria aveva previsto, ma che secondo le statistiche poteva verificarsi soltanto una volta su 1 milione.

Nel 1999 si verifica un'ulteriore sconfitta delle terapie geniche con la morte del diciottenne Jesse Gelsinger. Jesse soffre di deficit di ornitina transcarbossilasi, una malattia

del fegato che determina un avvelenamento da elevati livelli di ammoniaca nel corpo. Sottopostosi alla sperimentazione di una terapia genica per questa malattia, manifesta una grave risposta immunitaria contro l'adenovirus usato come vettore che lo ha portato alla morte. In conseguenza di questi episodi diversi trial clinici sono stati sospesi e la terapia genica ha registrato una battuta d'arresto.

La terapia genica può essere effettuata a livello della linea somatica, come nel caso di Ashanti, o a livello della linea germinale. Nella terapia genica a livello della linea somatica le modificazioni genetiche introdotte nel corpo per curare la malattia non vengono trasmesse alla progenie, mentre nel secondo caso sì. Queste modificazioni possono essere effettuate*ex vivo*(cioè fuori dal corpo, nel senso che le cellule del paziente vengono modificate geneticamente all'esterno del corpo e quindi vengono reintrodotte) sia in vivo cioè modificando le cellule del paziente direttamente nel corpo; in tal caso si utilizzano dei vettori, in genere virus, che iniettati nel corpo riconoscono le cellule-bersaglio all'interno delle quali va introdotto del materiale genetico per correggere il difetto.

Ci sono molte riserve morali per quanto riguarda la terapia genica effettuata a livello della linea germinale, per il fatto che si introduce una modificazione del patrimonio genetico che sarà ereditato dai discendenti. Tuttavia un tipo di trasferimento genetico a livello germinale viene effettuato dalla fine degli anni Novanta con il trapianto citoplasmatico negli oociti: in pazienti che per varie patologie non sviluppano oociti sani viene trasferito dell'ooplasma prelevato da oociti sani. In tal caso l'ooplasma trasferito contiene del DNA mitocondriale del donatore che entra nella linea germinale del paziente.

Va aggiunto, peraltro, che non ha molto senso essere moralmente contrari in assoluto alla terapia genica a livello germinale, perché vi sono gravi malattie genetiche, come la corea di Huntington, un'affezione ereditaria degenerativa del sistema nervoso, la cui eliminazione dal patrimonio genetico umano sarebbe un bene anche per le generazioni future.

La medicina riproduttiva

di Gilberto Corbellini

Le prime forme di medicina riproduttiva

La procreazione medicalmente assistita (o fecondazione artificiale) si basa su un insieme di tecniche che permettono di ovviare a quelle condizioni patologiche che ostacolano la fertilità di una persona (sterilità femminile e maschile), o che consentono di evitare la trasmissione di malattie ereditarie. Le coppie a cui viene diagnosticata una causa di sterilità dopo almeno due anni di tentativi sono circa 6,1 percento (ogni anno in Italia sono 60-70 mila le nuove coppie che non concepiscono entro i due anni di vita in comune, e al 42 percento viene diagnosticata una causa di sterilità).

Le prime inseminazioni artificiali vengono effettuate alla fine del XVIII secolo, anche grazie alla dimostrazione da parte di Spallanzani che il rapporto sessuale non è necessario alla fecondazione. Così negli anni Settanta del Settecento, a Londra, un uomo con ipospadia (malformazione dell'uretra) raccoglie, su consiglio del medico Hunter, il seme in una siringa riscaldata e lo inietta nella vagina della moglie, mentre nel 1884 William Pancoast, professore di medicina all'Università di Philadelphia, realizza la prima inseminazione da donatore.

Già alla fine dell'Ottocento la fecondazione artificiale è un capitolo specifico nei trattati di chirurgia ginecologica sulla sterilità ed è considerata a livello medico una tecnica inoffensiva, benché eccezionale, anche perché le nuove strategie di sanità pubblica non si interessano ai problemi di sterilità e riproduzione umana. Secondo la mentalità del tempo la fecondazione artificiale deve, se non mimare l'atto naturale, almeno effettuarsi nelle condizioni più simili all'incontro amoroso. La fecondazione assistita appare comunque come un ausilio prezioso per affermare il bene della famiglia, permettere alla donna di esercitare il suo ruolo sociale e realizzare il suo desiderio di essere madre.

Tuttavia il fatto che una terza persona, il medico, si intrometta nell'intimità sessuale di un uomo e di una donna resta da alcuni giudicato scandaloso o immorale. Così nel 1880 il tribunale di Bordeaux processa un medico che pratica la fecondazione artificiale (affaire Lajâtre) e la Chiesa cattolica condanna l'inseminazione artificiale nel 1897. La dimostrata possibilità di ricorrere allo sperma di un donatore spinge verso una clandestinizzazione della pratica, per evitare la riprovazione morale. L'assistenza alla procreazione si istituzionalizza grazie al progresso tecnico che consente ai medici di rispondere direttamente alle obiezioni morali e di dimostrare la natura terapeutica della tecnica.

Per fare ciò è stata utile la disponibilità di mezzi tecnici per attenuare l'avvicinamento tra pratica medica e condotte sessuali disapprovate (la cosiddetta fecondazione eterologa). La crioconservazione applicata allo sperma, ottenuta nel 1953, ha consentito la separazione nel tempo e nello spazio dell'intervento del donatore e della donna da inseminare. Inoltre, sono state discusse e stabilite regole per discriminare le domande socialmente accettabili da quelle ritenute potenzialmente destabilizzatrici della vita sociale e dell'equilibrio psichico degli individui (per esempio la possibilità che una coppia omosessuale ricorra alla fecondazione eterologa). Solo la Chiesa cattolica persiste nella condanna di tutte le pratiche di assistenza alla procreazione.

La fase sperimentale

Nel 1937 John Rock, massimo esperto di sterilità negli USA, anticipa la possibilità della fecondazione*in vitro*(IVF,*in vitro fertilization*), facendo riferimento agli studi di Gregory Pincus, che nel 1934 rende pubblico un esperimento di IVF nei conigli: un oocita di una coniglia era stato fecondato*in vitro*e impiantato in un'altra femmina non gravida. Pincus sostiene nel 1939 che gli oociti umani rimossi dalle ovaie e posti in un mezzo appropriato manifestano dei cambiamenti nel nucleo, indicativi della loro maturità e dunque della ricettività per la fertilizzazione. Negli anni tra il 1938 e il 1944 Rock e Miriam Menkin rimuovono 800 oociti di donne volontarie sottoposte a chirurgia ginecologica e cercano di innescare la fertilizzazione*in vitro*, ma con risultati costantemente fallimentari. Nel 1944 Menkin ottiene una divisione allo stadio di due cellule, e la diffusione della notizia pubblicata su "Science" genera una fitta corrispondenza da parte di donne infertili. Nel 1951 Min Chang, collaboratore di Pincus, afferma che lo sperma deve "capacitarsi" nelle tube di Falloppio prima di essere in grado di fertilizzare un uovo. Parte così la ricerca del capacitante chimico. Nel 1960 Robert Edwards, un giovane fisiologo inglese che studia la maturazione degli oociti di topo*in vitro*, decide di estendere le ricerche agli oociti umani. Riprendendo i lavori di Pincus, scopre che gli oociti umani*in vitro*non maturano rapidamente come quelli di topo o di coniglio, ma che maturano dopo 24 ore, per cui la fecondazione non può avvenire prima delle 24 ore. Ostacolato epistemologicamente dalla teoria della capacitazione, Edwards va alla ricerca del fattore capacitante, ma non lo trova: bisogna solo ricercare il mezzo di coltura adatto. Barry Barister intanto dimostra che lo sperma di criceto, aggiunto a oociti in un terreno contenente zucchero, bicarbonato e proteine animali fertilizza rapidamente. Nel 1969 Edwards e Barister ottengono lo stesso risultato con oociti umani.

A metà degli anni Sessanta diventano chiari i meccanismi ormonali che controllano la fisiologia femminile della riproduzione. Gli ormoni coinvolti sono stati scoperti negli anni Venti del Novecento: i due sintetizzati dalla pituitaria, FSH (*Follicle Stimulating Hormone*) che stimola la maturazione del follicolo o dell'oocita, e LH (*Luteinizing Hormone*) che induce l'oocita a fuoriuscire dall'ovaio e a cominciare la sua discesa nella tuba di Falloppio, e i due secreti dalle ovaie, gli estrogeni, prodotti dal follicolo che matura, e il progesterone, prodotto da ciò che resta del follicolo (corpo luteo) dopo l'ovulazione. Negli anni Trenta del Novecento Dorothy Price stabilisce il modo in cui gli ormoni interagiscono, dimostrando che esiste un meccanismo di*feedback*negativo per cui gli ormoni secreti dall'ovaio influenzano la secrezione degli ormoni della pituitaria e viceversa. All'inizio del ciclo mestruale la pituitaria secerne FSH in grado di far maturare il follicolo che, a sua volta, inizia a produrre progressivamente estrogeni. Gli estrogeni retroagiscono per interrompere la secrezione di FSH dalla pituitaria, permettendo all'LH di innalzarsi e innescare l'ovulazione. Il follicolo, svuotatosi, diventa corpo luteo che secerne progesterone, che prepara l'utero a ricevere l'uovo fertilizzato. Se il concepimento non ha luogo, il progesterone cala, ha luogo la mestruazione e, in assenza di feedback negativo dagli ormoni ovarici, i livelli di FSH della pituitaria riprendono a crescere.

Sulla base della comprensione delle basi biochimiche dell'ovulazione vengono progettati i farmaci contro la sterilità, così come la pillola anticoncezionale. I principi attivi alla base di farmaci contro la sterilità (come lo*human menopausal gonadotropine*, HMG) saranno estratti dall'urina delle donne in menopausa, la cui pituitaria secerne grandi quantità di ormoni in assenza di*feedback*da parte di estrogeni e progestinici. Si scopre inoltre che nel corso della gravidanza il concepito secerne a un certo punto, attraverso la

placenta precoce (corion) la gonadotropina corionica umana (HCG), presente in grandi quantità nell'urina delle donne gravide. Questa sostanza, oltre a impedire le mestruazioni e a mantenere l'utero in grado di portare avanti la gravidanza nei primi mesi, haanche l'effetto di stimolare l'ovulazione.

Sulla base di queste nuove conoscenze, nel 1954 viene sperimentato il seguente trattamento per le donne infertili: all'inizio del ciclo mestruale viene somministrata HMG, che con la sua alta concentrazione di FSH incoraggia la maturazione del follicolo; poi, a metà del ciclo, una dose di HCG, che determina l'ovulazione. Questo trattamento viene comunemente introdotto a partire dal 1960, sebbene abbia l'inconveniente di indurre gravidanze multiple. Al contrario dell'IVF, tali trattamenti risultano di grande utilità pratica per aumentare il numero di oociti coltivati (rendendo la procedura più efficiente) e stimola lo studio delle interazioni tra gli ormoni, in particolare il ruolo del progesterone nel predisporre la parete dell'utero per ricevere l'uovo fecondato.

Nell'aprile del 1968 Robert Edwards inizia a collaborare con Patrick Steptoe, che aveva introdotto la laparoscopia (tecnica endoscopica per l'esame dell'addome) in ginecologia. Dopo aver messo a punto i protocolli per trattare le pazienti e aver verificato che gli zigoti si sviluppano normalmente*in vitro*, nel dicembre 1971 trattano la prima paziente. Ma senza successo. E così per sei anni. Intanto il Medical Research Council giudica dubbiosi gli aspetti etici del programma di fecondazione*in vitro*, rilevando la mancanza di studi preliminari sui primati, e giudicando discutibile l'uso della laparoscopia per scopi puramente sperimentali. Entro il mese di novembre 1973 vengono fatti otto tentativi senza successo. Pensando che manchi la somministrazione di progesterone per preparare l'utero, Edwards decide di supportare la seconda parte del ciclo con progesterone (Primolut). Nell'estate del 1975 ottiene una gravidanza extrauterina: di fatto il Primolut non aiuta la gravidanza, trattandosi di un abortivo. Pensando che i protocolli di stimolazione ovarica siano all'origine degli insuccessi, Edwards e Steptoe si adeguano al ciclo naturale, intervenendo al momento opportuno solo per prelevare l'oocita, che viene quindi fecondato*in vitro*e impiantato in utero. Nel luglio del 1978 nasce Louise Brown, la prima bambina nata da fecondazione*in vitro*; un nuovo successo è ottenuto nel gennaio 1979 con la nascita di Alistair McDonald.

La fecondazione*in vitro*si afferma come pratica routinaria e nel 1986, 767 cliniche hanno già fatto nascere 500 bambini con le tecniche di fecondazione assistita, che diventano 40 mila dopo due decenni. Nel 2005 i nati si calcolano in circa 2 milioni nel mondo.

Le applicazioni cliniche

È del 1984 la prima inseminazione intrauterina con iperstimolazione ovarica controllata, ossia determinando l'ingrossamento delle ovaie e uno sviluppo esagerato di follicoli attraverso la somministrazione di ormoni per via farmacologica. Nel 1985 viene introdotta la crioconservazione degli embrioni e lo stoccaggio per il successivo trasferimento. Nel 1986 si ha la prima gravidanza dopo crioconservazione di oociti maturi, ma i tassi di successo rimangono bassi e la tecnica della crioconservazione degli oociti rimane a livello sperimentale. Nello stesso anno viene ottenuta la prima gravidanza mediante la GIFT (*Gamete Fallopian Transfer*), che consiste nel trasferimento del gamete maschile a livello delle tube di Falloppio, e nello stesso anno anche la prima gravidanza usando la ZIFT (*Zygote Intrafallopian Transfer*), in cui a essere trasferito è lo zigote. Nel 1998 viene introdotta la tecnica di crioconservazione di tessuti ovarici, che consente a

donne sottoposte ad asportazione delle ovaie di avere un figlio proprio. Nella seconda metà degli anni Ottanta si registrano anche i primi casi di maternità surrogata, in cui una donna affitta gratuitamente o a pagamento l'utero a una coppia per condurre una gravidanza il cui prodotto "appartiene" comunque alla coppia. Inizialmente, la pratica dà luogo, oltre che a condanne morali, a contenziosi legali. In alcuni casi, infatti, le donne che avevano portato in grembo il feto hanno chiesto di tenere il bambino.

È del 1992 la fertilizzazione di oociti con un singolo spermatozoo iniettato per alleviare l'infertilità grave maschile (microiniezione intraovocitaria dello spermatozoo, ICSI), mentre la diagnosi dei difetti genetici prima dell'impianto viene sviluppata tra il 1989 e il 1990. Nella preservazione e recupero della fertilità maschile dopo l'ICSI sono state messe a punto tecniche come la MESA (*Microsurgical Epidymial Sperm Aspiration*), ossia il prelievo microchirurgico di spermatozoi dall'epididimo, e la TESE (*Testicular Sperm Extraction*) corrispondente al prelievo dal testicolo, per cui dal 1994 gli uomini con azoospermia (ovvero mancanza di spermatozoi nel liquido seminale) possono diventare genitori.

Attualmente, nonostante il miglioramento delle tecniche di fecondazione assistita (miglioramenti tecnici dei terreni di coltura, della selezione e*screening*degli embrioni e della qualità degli oociti), solo il 23 percento delle donne che si sottopone al trattamento diventa fertile; solo il 50 percento degli embrioni coltivati*in vitro*raggiunge lo stadio di blastocisti; meno del 15 percento degli embrioni trasferiti diventano bambini. Va anche aggiunto che la percentuale di successo varia in rapporto all'età della donna; intorno al 25-30 percento nelle donne tra i 20 e i 30 anni, per scendere a una percentuale dell'8-10 percento oltre i 35 anni.

La nascita della pecora Dolly, avvenuta nel 1996 e pubblicata nel 1997, ha messo a disposizione, in prospettiva, una nuova tecnica per la riproduzione umana medicalmente assistita. Anche se la clonazione umana riproduttiva è stata universalmente condannata e proibita sul piano legale in numerosi Paesi, qualora l'efficienza e la sicurezza della tecnica raggiungessero livelli accettabili, sarà difficile impedirne l'utilizzazione in situazioni medicalmente pertinenti.

Le tecniche di fecondazione assistita consentono alle coppie a rischio, grazie alla diagnosi genetica preimpianto, di non mettere al mondo bambini con gravi malattie genetiche selezionando gli embrioni e impiantando solo quelli sani. Con questo sistema è più sicuro anche il concepimento di bambini geneticamente idonei per donare le cellule staminali del cordone ombelicale o del midollo osseo a fratelli che rischiano di morire a causa di gravi patologie del sangue. Inoltre, poiché il trasferimento dell'embrione è un atto separato dalla fecondazione, le tecniche della riproduzione medicalmente assistita rende disponibili gli embrioni umani per scopi diversi dalla procreazione. Le ricerche più recenti, infatti, sono orientate in particolare allo studio delle basi genetiche delle malattie ereditarie umane e per sviluppare nuove terapie utilizzando la plasticità differenziativa delle cellule staminali di cui sono costituiti gli embrioni ai primissimi stadi di sviluppo.

I metodi di sviluppo dei farmaci e l'evoluzione dell'industria farmaceutica

di Gilberto Corbellini

Farmacopea: una duplice origine

L'industria farmaceutica moderna ha una duplice origine. Da una parte i farmacisti, che a metà dell'Ottocento sono in grado di produrre su larga scala farmaci come la morfina, il chinino e la stricnina; dall'altra le industrie chimiche e dei coloranti che, a partire dall'ultimo ventennio del XIX secolo, creano laboratori di ricerca capaci di sviluppare applicazioni mediche dei loro prodotti. La Merck, nel 1668, non era altro che una piccola farmacia; solo nel 1840 inizia la produzione di farmaci su ampia scala, applicando le nuove tecniche di estrazione degli alcaloidi dalle piante. Analogamente la Schering in Germania, l'Hoffman-LaRoche in Svizzera, la Burroughs Wellcome in Gran Bretagna, l'Etienne Poulenc in Francia e la Smith Kline, la Parke-Davis, la Eli Lilly, la Upjohn e la Abbott negli Stati Uniti iniziano tutte come farmacie e fornitori di medicinali tra gli anni Trenta e Novanta dell'Ottocento. Altre marche, come Agfa, Bayer e Hoechst in Germania, Ciba, Geigy e Sandoz in Svizzera, Imperial Chemical Industries in Gran Bretagna, e la Pfizer e la Squibb negli Stati Uniti, nascono come fabbriche di prodotti chimici organici, soprattutto coloranti, prima di diventare industrie farmaceutiche.

Un'industria del farmaco vera e propria nasce alla fine dell'Ottocento, con l'emergere della farmacologia come scienza volta sia a identificare e a preparare farmaci, sia a studiare i cambiamenti indotti nell'organismo dai farmaci e la loro possibile influenza sulle condizioni patologiche. Prima in Germania, poi anche negli Stati Uniti e in Gran Bretagna, le aziende farmaceutiche stringono rapporti di stretta cooperazione con i laboratori universitari. In Italia e in Francia, l'industria del farmaco si svilupperà attraverso l'ampliamento dei laboratori che alcuni farmacisti tengono a fianco delle proprie botteghe. Tuttavia, mentre anche in Francia già agli inizi del secolo si assiste a un matrimonio d'interesse fra l'industria farmaceutica e il mondo della ricerca, in Italia questo non avverrà, per l'assenza di una tradizione nel campo della medicina sperimentale, insieme al permanere di una concezione elitaria della pratica medica.

Dalla chemioterapia agli antibiotici

Agli inizi del XX secolo l'interesse si focalizza su gruppi chimicamente reattivi, i recettori, con i quali reagiscono sia i coloranti sia altri agenti fisiologici. Paul Ehrlich lancia l'idea della chemioterapia o*therapia sterilisans magna*, che mira a scoprire i composti chimici artificiali in grado di uccidere i microbi patogeni senza danneggiare l'organismo ospitante; ritiene che si possa utilizzare l'affinità chimica fra le molecole dei coloranti e i recettori nutrizionali delle cellule batteriche per sfruttare eventuali proprietà battericide del colorante stesso o per modificare le formule dei coloranti in modo da inserire agenti velenosi per i batteri o i protozoi infettivi. Sulla base di ciò, nel 1909, mette a punto il primo prodotto di sintesi, a base di arsenico, attivo contro il treponema della sifilide: il Salvarsan. Per ottenere questi preparati, a suo dire, occorrono come ingredienti quattro "g":*Geld*(denaro),*Geduld*(pazienza),*Geschick*(abilità) e*Glück*(fortuna). Quest'ultima, la cosidetta serendipity, cioè la scoperta fortuita che una determinata sostanza è dotata di un'attività farmacologica, è stata, fino all'avvento delle biotecnologie e delle

nanotecnologie, la vera protagonista della scoperta dei farmaci. La visione di Ehrlich stimola la nascita di un vasto progetto di ricerca industriale che dura fino a oggi.

Le istituzioni che sostengono la nascita della ricerca farmacologica sono originariamente influenzate dal pensiero chimico e quindi si dimostrano inadeguate a rispondere alle più articolate esigenze della farmacologia e delle scienze cliniche. La scoperta dei sulfamidici e quella degli antibiotici segna una prima svolta. Nel 1935 viene dimostrato dai chimici dell'Istituto Pasteur che, al contrario di ciò che sostenevano Ehlrich e la sua scuola, l'azione farmacologica di un principio chimico è indipendente dalla sua proprietà colorante. Le ricerche del gruppo francese sui sulfamidici dimostrano altresì che, diversamente da quanto pensava Ehrlich (per il quale su ogni prodotto dimostratosi attivo si intraprende un programma di modificazioni della struttura per ottenerne di più efficaci), eventuali modificazioni non avrebbero portato a strutture più efficaci, ma sarebbero andate a danno delle proprietà antibatteriche del prodotto. Grazie a ciò si arriva al concetto di*drug design*, cioè a quell'approccio razionale alla creazione del farmaco, basato sullo studio del rapporto fra struttura e attività biologica delle sostanze chimiche, per progettare a priori delle molecole dotate dell'attività desiderata.

La scoperta dell'attività antimicrobica della penicillina da parte di Alexander Fleming nel 1929, e la sua sperimentazione clinica da parte di Ernst Boris Chain e Howard Walter Florey alla fine degli anni Trenta, inaugurano una nuova era nel trattamento delle infezioni batteriche. La ricerca farmaceutica, in occasione di ciò, utilizza i metodi microbiologici di coltivazione e selezione dei ceppi, insieme alle strategie di sintesi chimica, per sviluppare nuovi principi farmacologicamente attivi. Così, numerose aziende farmaceutiche istituiscono dei dipartimenti di microbiologia e delle unità di fermentazione, che si aggiungono alle strumentazioni tecnologiche già esistenti.

Con la penicillina si entra nell'"era degli antibiotici". L'aspettiva di vita in Europa e negli Stati Uniti passa, in 10 anni, da 59,7 a 69,7 anni; la mortalità infantile si dimezza e la morte per infezione postparto diminuisce di oltre il 90 percento. Per la prima volta si è in grado di curare malattie come la tubercolosi, la difterite e la polmonite. Le case farmaceutiche si espandono rapidamente. Durante gli anni della seconda guerra mondiale lo sviluppo della penicillina viene realizzato a livello industriale da ben 11 case farmaceutiche negli Stati Uniti. Nuovi antibiotici vengono intanto scoperti ecommercializzati: la streptomicina dalla Merck, la clorotetraciclina dalla Lederle, il cloramfenicolo dalla Parke-Davis, l'eritromicina dalla Abbott e dalla Lilly, la tetraciclina dalla Pfizer. La Merck, la Sandoz e la Takeda utilizzarono i metodi microbiologici anche per sviluppare farmaci dotati di altre proprietà farmacologiche o chemioterapiche. Ad esempio, l'ivermectina, un farmaco contro la filariasi (malattia tropicale trasmessa da punture di zanzare infette), o la ciclosporina A e l'FK 506, due importanti immunosoppressori. Tra gli anni Trenta e Sessanta del XX secolo le compagnie farmaceutiche sviluppano e commercializzano un'enorme quantità di medicinali: vitamine sintetiche, sulfamidici, corticosteroidi, tranquillanti oltre che, ovviamente, antibiotici. Mentre l'industria si appresta ad abbandonare la ricerca sui prodotti naturali per concentrarsi sui prodotti di sintesi chimica, le compagnie americane conquistano il dominio del mercato globale, producendo più della metà dei farmaci del mondo e incidendo per un terzo sul mercato internazionale dei medicinali.

La chimica, la farmacologia, la microbiologia e la biochimica, che valorizzano i concetti di enzima e recettore, rivelatisi utili bersagli dei farmaci, orientano la ricerca farmaceutica

verso la produzione di farmaci nati dalla collaborazione tra biologi e chimici. Al centro di questa cooperazione vi sono i meccanismi biochimici d'azione dei farmaci e la comprensione della struttura e della funzione biologica delle molecole organiche, che dà origine alla creazione di nuove strutture chimiche. La biologia molecolare introduce un nuovo concetto nella ricerca farmaceutica: l'informazione genetica, da utilizzare in termini biochimici e chimici molto concreti. Con l'avvento delle nuove tecnologie genomiche e post-genomiche, la principale promessa della biologia molecolare per la ricerca farmaceutica risiede nella potenziale comprensione dei processi patologici, a livello genetico-molecolare, e nella determinazione dei bersagli molecolari ottimali per l'intervento farmacologico. Grazie agli sviluppi della biologia strutturale, oggi, la comprensione della struttura tridimensionale di proteine medicalmente rilevanti appare possibile.

Nonostante l'impatto delle biotecnologie nell'amplificare a dismisura la quantità di dati su cui lavorare, non sono numerosi i farmaci scaturiti dal*biotech*: si tratta principalmente di proteine ricombinanti e anticorpi monoclonali. Si può ipotizzare che risultati così scarsi siano proprio dovuti al nuovo paradigma della ricerca farmaceutica. Infatti, con l'avvento delle tecnologie genomiche e postgenomiche (cioè il sequenziamento rapido del DNA, la chimica combinatoria, i test su colture cellulari e i metodi di controllo automatizzati) sta prevalendo una strategia molto chiara: testare numeri elevatissimi di possibili bersagli attraverso sistemi automatizzati, il cosiddetto*high throughput screening*, esponendoli a un altrettanto elevato numero di composti (numerose variazioni su pochi temi chimici o da un grande numero di configurazioni chimiche differenti).

Il mercato del farmaco

Portare un farmaco sul mercato costa oltre 800 milioni di dollari; basti pensare che un principio chimico ritenuto, a livello delle caratteristiche chimico-strutturali, interessante ha solo il 10 percento di probabilità di essere registrato come farmaco.

Tra il 1960 e il 1980 sono stati prodotti farmaci innovativi come i betabloccanti, alla fine degli anni Sessanta, i calcio-antagonisti e gli ACE inibitori negli anni Settanta e Ottanta, i tranquillanti, gli antidepressivi, gli antinfiammatori non steroidei e i contraccettivi orali. Negli ultimi due decenni del Novecento le case farmaceutiche hanno sviluppato medicinali capaci di agire sul sistema nervoso centrale, di trattare infezioni virali e retro-virali, come l'HIV, di curare o di rallentare il decorso del cancro. Si sono inoltre prodotti medicinali biotecnologici, come l'interluchina e l'interferone; la stessa insulina, per lungo tempo estratta dagli animali, può ora essere ottenuta, a un grado di maggiore purezza, grazie agli organismi geneticamente modificati. Sono nate piccole industrie biotecnologiche, che si focalizzano su biologia molecolare, genetica e genomica, attirando l'attenzione delle aziende tradizionali. Negli Stati Uniti i test clinici hanno raggiunto un alto livello di standardizzazione sotto il severo controllo della FDA (Food and Drugs Administration) mentre in molti altri Paesi è stato mantenuto un sistema più flessibile, che consente di immettere più velocemente i farmaci sul mercato, con una maggiore supervisione da parte dei medici. L'industria americana del farmaco, anche se ancora la più forte, è entrata negli ultimi anni in una fase di declino.

Rimane aperto il problema dell'accesso ai farmaci. Stati Uniti, Europa e Giappone rappresentano oltre il 70 percento della spesa farmaceutica globale. Di conseguenza le compagnie farmaceutiche hanno poco interesse a investire in farmaci per trattare le

malattie più comuni e devastanti tra le popolazioni di alcune aree dell'Africa, del Sud America e del Sud-Est asiatico. Solo un accordo tra industrie farmaceutiche, governi e organizzazioni non governative potrà determinare un cambiamento di rotta.

La lotta contro il dolore e l’evoluzione dell’anestesiologia

di Stefano Canali

Dalla morfina all’encefalina: gli analgesici oppiacei e i loro ricettori

L’Ottocento è l’entusiasmante e controverso secolo della morfina. Il principale alcaloide dell’oppio viene isolato indipendentemente nel 1804 da Armand Seguin e nel 1805 dallo speziale tedesco Friedrich Sertürner, cui si deve pure l’introduzione nel 1817 del termine*morphium*, che lo stesso anno viene corretto in morfina, secondo l’indicazione di Joseph Louis Gay-Lussac il quale propone di unificare col suffisso -*ina*tutti i principi attivi estratti dai vegetali.

Nel 1853 l’invenzione della siringa ipodermica da parte di Alexander Wood dà un eccezionale impulso all’uso della morfina. La rapidità, l’intensità e la riproducibilità degli effetti analgesici sono realmente “stupefacenti”. L’accoppiata morfina-somministrazione ipodermica moltiplica però i pericoli di sovradosaggio e tossicomania già largamente riconosciuti nell’oppio.

Il XIX secolo si conclude con il lancio di un derivato semisintetico della morfina, definito dalla Bayer (che ne avvia la commercializzazione nel 1898), un “medicamento eroico”, molto più efficace e sicuro della morfina: l’eroina. Nei dieci anni successivi, il consumo voluttuario di eroina in ragione delle sue proprietà stupefacenti supera largamente gli impieghi in clinica, per fini terapeutici. Nei primi decenni del Novecento, così, gli studi nel campo dell’analgesia farmacologica tentano vanamente di arrivare all’isolamento di un alcaloide naturale o sintetico dotato della stessa potente azione antidolorifica della morfina, ma privo di effetti tossicomanici.

Nel 1939 presso i laboratori della Hoechst, Otto Eisbel e Otto Schaumann fanno una sorprendente scoperta, lavorando allo sviluppo di nuovi farmaci antispastici. Una delle molecole sintetizzate saggiate sugli animali provoca una particolare reazione di inarcamento della coda. La sorpresa sta nel fatto che questo effetto, detto*reazione di Straub*, è caratteristico degli analgesici narcotici. Eisbel e Schaumann giungono così casualmente all’identificazione del primo analgesico oppioide di sintesi, la petidina, ancora oggi usato soprattutto in anestesiologia ostetrica e chirurgica, per la medicazione preoperatoria.

Negli anni immediatamente successivi vengono formulati decine di morfinici tra cui l’etorfina, analgesico 10 mila volte più potente della morfina, e il metadone (1946). Nel 1942, inoltre, due ricercatori dei Laboratori della Merck Weijland ed Erikson sintetizzano la nalorfina, prima sostanza antagonista degli oppiati. Questo agente farmacologico è in grado di invertire alcuni effetti della morfina e dell’eroina come la depressione dei centri respiratori e precipitare la sindrome d’astinenza. Allo stesso tempo, tuttavia, la nalorfina dimostra evidenti proprietà analgesiche. Di segno opposto la sua azione sull’umore, inversa rispetto agli oppiati. La nalorfina produce infatti ansia e disforia e questi effetti non la rendono indicata per l’uso in clinica e nella terapia del dolore, sintomo la cui natura è strettamente legata agli stati emotivi.

La ricerca sulla nalorfina porta tuttavia alla successiva messa a punto di nuovi e più

potenti antagonisti degli oppiati, come il naloxone, entrato nell'uso clinico nei primi anni Sessanta, in particolare nel trattamento della sindrome da overdose, per sbloccare la depressione respiratoria, e talora usato nella disintossicazione.

Dalla metà degli anni Sessanta, a complicare il già intricato panorama degli oppioidi di sintesi vengono derivate altre sostanze, come la pentazocina, la nalbufina e la buprenorfina, che si comportano come agonisti – e quindi analgesici – quando impiegati da soli e come antagonisti quando impiegati in presenza di un altro agonista. La varietà e la complessità del comportamento degli oppioidi naturali e di sintesi suggeriscono l'esistenza di una varietà di interazioni di questi agenti farmacologici col sistema nervoso verosimilmente dovute a una pluralità di recettori per gli oppiati.

Il primo a proporre una spiegazione recettoriale della pluralità degli effetti degli oppioidi è negli anni Cinquanta Arnold Beckett, allora giovane docente di farmacologia al Chelsea College di Londra. Beckett è convinto che il vasto spettro d'azione degli oppioidi sia legato alla loro diversa capacità di adattarsi e inserirsi nella struttura tridimensionale di recettori specializzati su specifiche cellule nervose. A una maggiore affinità recettoriale corrisponde secondo Beckett una efficacia più elevata. Al contrario l'antagonismo verso gli oppiati poteva dipendere da un tipo di legame con un recettore capace di determinarne il blocco.

Per circa vent'anni dall'ipotesi di Beckett, la tecnologia degli strumenti di ricerca rende impossibile la dimostrazione sperimentale dell'esistenza di questi siti cellulari. La svolta giunge negli anni Settanta, quando grazie allo sviluppo di tecniche autoradiografiche che prevedono l'utilizzo di marcatori radioattivi, Candace Pert e Solomon Snyder alla John Hopkins University di Baltimora dimostrano l'esistenza di recettori cerebrali per gli oppioidi. Nel 1973 John Hughes e Hans Kosterlitz, ad Aberdeen, estraggono dal cervello di cavia e poi dall'encefalo del maiale un composto che mima l'azione della morfina. È la scoperta della prima endorfina, chiamata encefalina (1974), chiave chimica del sistema analgesico endogeno attraverso cui si esplica l'azione di tutte le sostanze oppioidi.

Chirurgia senza dolore: gas anestetici e anestetici iniettabili

Per i primi due decenni del Novecento, l'anestesia chirurgica resta sostanzialmente ferma all'uso del cloroformio per inalazione, tecnica introdotta tra il 1847 e il 1848 da James Young Simpson e dal medico ed epidemiologo inglese John Snow.

Il cloroformio, scoperto nel 1831, ha sostituito l'etere come anestetico, in quanto quest'ultimo causa un eccessivo vomito ed era infiammabile. È stato comunque l'etere a essere usato per la prima volta come anestetico nel 1842 da Crawford Long e il 30 settembe 1846 William Green Morton effettua la prima estrazione dentaria pubblica in cui usa con successo l'etere. Il 16 ottobre dello stesso anno John Collins Warren al Massachusetts General Hospital asporta un tumore dal collo di un paziente anestetizzandolo con etere.

Di fatto il cloroformio era un anestetico che se non adeguatamente somministrato poteva causare la morte, ma la prima vera novità nel campo dei gas anestetici è il ciclopropano. Gli studi su questo nuovo agente inalante hanno inizio nel 1929, quando George H. Lucas e Velyien E. Henderson dimostrano a Toronto che nei gatti sotto una campana di vetro l'esposizione a una debole concentrazione di ciclopropano mescolato a

ossigeno provoca uno stato di incoscienza da cui si riprendono velocemente se riportati all'aria aperta. Nel 1934, Ralph M. Waters, primo docente di anestesiologia degli Stati Uniti, inizia la sperimentazione clinica sul ciclopropano all'Università del Wisconsin. I positivi risultati della ricerca avviano l'era del ciclopropano, il gas anestetico più impiegato sino agli anni Sessanta, quando l'uso sempre più largo dell'elettrobisturi e dei respiratori aumenta considerevolmente i rischi di esplosioni.

Dalla seconda metà degli anni Quaranta, la ricerca tenta di arrivare alla formulazione di un gas anestetico che rappresenti il miglior compromesso tra volatilità, infiammabilità e tossicità. Un contributo fondamentale in questa direzione viene dall'industria nucleare, essenziale per lo sviluppo della conoscenza dei solventi fluorocarbonati usati per solubilizzare alcuni derivati dell'uranio. Sulla base di questi nuovi dati, nel 1951, Charles W. Suckling e James Raventos avviano in Inghilterra un programma di ricerca che porta nel 1956 alla sintesi dell'alotano, un gas che aumenta in maniera straordinaria la sicurezza dell'anestesia e che sino agli anni Ottanta resta l'anestetico inalante più usato nelle unità chirurgiche.

Per quanto riguarda la storia degli anestetici iniettabili, essa inizia nel 1863, quando il futuro Nobel per la chimica Adolph von Baeyer sintetizza l'acido barbiturico. Per quattro decenni questa formidabile sostanza rimane una semplice curiosità chimica senza alcuna applicazione. Nel 1902, ignaro delle ricerche di Baeyer, Josef von Mering, docente di medicina a Strasburgo, sintetizzava un analogo dell'acido barbiturico con la collaborazione di Emil Fischer. Per le eccezionali proprietà sedative, la maneggevolezza e i relativamente scarsi effetti indesiderati, Fischer decide di brevettare immediatamente la molecola, che viene commercializzata dalla Bayer: nasce il Veronal, che negli Stati Uniti assume il nome di Barbital. Centinaia di barbiturici saranno sintetizzati negli anni successivi, ma il primo tra questi nuovi agenti farmacologici a essere usato come narcotico preoperatorio iniettabile è il butobarbital, nel 1922. Sino alla fine degli anni Venti vari altri barbiturici affiancano il butobarbital per l'induzione di narcosi profonda, tra cui l'amilobarbital e il pentobarbital.

Nel decennio successivo l'anestesia con barbiturici viene del tutto rinnovata. Nel 1931, la I.G. Farben sintetizza l'esobarbital, un barbiturico capace di indurre una rapida anestesia, della quale è possibile regolare l'intensitàattraverso la velocità di iniezione. Mentre nel 1934, negli Stati Uniti, la ricerca di derivati ad azione molto breve porta i laboratori di ricerca della Parke Davis a ripescare il tiopental, su cui aveva già lavorato quasi trent'anni prima von Mering. Il tiopental risulta nettamente più rapido degli altri anestetici endovenosi, sia nella fase di induzione della narcosi, sia nella metabolizzazione e quindi nella velocità con cui il paziente può riacquistare coscienza. Come tutti gli altri barbiturici, tuttavia, il tiopental presenta margini terapeutici limitati, a causa dell'elevata lipofilia della sostanza, che favorisce la sua concentrazione nei depositi lipidici e, conseguentemente, il raggiungimento di concentrazioni ematiche pericolose nel caso di nuova somministrazione postoperatoria.

Queste problematiche legate ai barbiturici indirizzano la ricerca farmacologica verso nuovi agenti. Una delle linee di indagine che così si sviluppano è quella sugli steroidi, di cui il medico austriaco Hans Selye, negli anni Quaranta, dimostra le proprietà neurotrope, cioè capaci di agire in maniera selettiva sul sistema nervoso. Il primo steroide anestetico endovenoso viene messo a punto nel 1955 nei laboratori della Pfizer: il sale sodico dell'acido idrossidione-succinico, commercializzato col nome di Viadril.

In altra direzione, ma nello stesso periodo, vanno ricordati la sintesi (1962) e l'introduzione in uso (1966) della ketamina, primo anestetico dissociativo, cioè a dire in grado di produrre incoscienza e analgesia ma non anestesia classica, e che per queste proprietà è anche diventato una sostanza d'abuso.

L'anestesia locale: dalla cocaina alla peridurale

L'anestesia locale si afferma come pratica negli ultimi anni dell'Ottocento grazie a una serie di studi sulle applicazioni terapeutiche della cocaina, isolata da Albert Nieman a Gottinga nel 1860. È Vassily von Anrep, giovane medico russo allora in viaggio studio a Wurzburg, il primo a osservare nel 1880 gli effetti anestetici delle infiltrazioni di cocaina. Quattro anni più tardi la cocaina viene universalmente riconosciuta come l'anestetico locale più efficace. Nel 1884, in una lunga monografia sulla cocaina, Sigmund Freud, interessato in particolare alle applicazioni della sostanza nella disintossicazione dal morfinismo, rileva le spiccate proprietà anestetiche dell'alcaloide estratto dalle foglie di coca. Lo stesso anno, l'oftalmologo viennese Karl Koller rende pubblici i suoi studi sull'utilizzo della cocaina negli interventi chirurgici sull'occhio. Ancora nel 1884, a Baltimora, William Halsted introduce la cocaina come anestetico locale in chirurgia dentale, dimostrando l'anno successivo che essa è capace di interrompere la trasmissione nervosa dello stimolo doloroso e definendo così la tecnica del blocco nervoso. Negli anni successivi emerge drammaticamente l'eccezionale potenziale d'abuso della cocaina, al punto che lo stesso Halsted ne diviene dipendente.

All'inizio del Novecento, il problema centrale della ricerca sull'anestesia locale è l'individuazione di un sostituto farmacologico della cocaina. Gli studi chimico-farmacologici individuano velocemente la parte strutturale utilizzabile a tal fine. Il primo derivato prodotto è l'ortoformio o ortocaina, seguito dal neo-ortoformio. Queste sostanze svolgono anche un'azione antisettica oltre a quella anestetica e ciò li rende particolarmente indicati come farmaci iniettabili, in quanto garantiscono la sterilità dei preparati. Fondamentali in questa direzione sono gli studi del chimico tedesco Alfred Einhorn, che portano alla sintesi di due importanti anestetici locali, la benzocaina (1900) e la procaina (1902). Quest'ultimo in particolare resterà per decenni il prototipo dell'anestesia locale.

Una originale linea di ricerca prende successivamente le mosse dagli studi sui derivati di un alcaloide presente in una varietà asiatica della pianta Gramina. Lavorando alla sintesi di varianti sempre più efficaci, costruite intorno a un amide – un particolare composto chimico ricavato con la sostituzione degli atomi di idrogeno dell'ammoniaca con acili – lo svedese Nils Lofgren prepara nel 1948 la lidocaina, primo modello di una classe interamente nuova di anestetici locali cui seguiranno altre molecole assai efficaci come la mepivacaina (1957), la prilocaina (1960), la bupivacaina (1963), il primo anestetico locale ad azione protratta. Nei primi anni Settanta, tuttavia, l'uso clinico evidenzia la tossicità della bupivacaina sul sistema nervoso centrale e successivamente sul sistema cardiovascolare. A partire dagli anni Ottanta, il numero sempre maggiore di effetti avversi e morti associate all'uso di bupivacaina, incoraggiano lo sviluppo di un nuovo tipo di anestetico amide. La prima di queste nuove sostanze è la ropivacaina, un anestetico strutturalmente correlato con la bupivacaina ma con un profilo farmacodinamico piuttosto diverso, in particolar modo sulla elettrofisiologia cardiaca e perciò nettamente più sicuro, come dimostrato nei primi studi clinici realizzati nel 1990.

Nel 1900, la prima monografia sul tema sancisce l'entrata in uso dell'anestesia loco-

regionale. La prima tecnica, proposta nel 1885 da James Leonard Corning, è la via rachidea. Essa prevede infiltrazioni di soluzioni di cocaina in prossimità della radice di un nervo spinale, così da ottenere una sorta di resezione funzionale della fibra nervosa interessata. Nel 1901 il francese Fernand Cathelin propone la via peridurale (o epidurale). Più sicura di quella rachidea, in cui l'anestetico entra in contatto con il liquor cerebrospinale che circonda oltre al cervello anche il midollo e i nervi spinali, la metodica di Cathelin interessa soltanto lo spazio peridurale, cioè lo spazio situato tra la faccia interna dei legamenti che rivestono il rachide e la dura madre. Passeranno però vent'anni per la prima concreta valutazione della nuova metodica, messa a punto dallo spagnolo Fidel Pagés Miravé nel 1921. A partire dagli anni Trenta, un contributo fondamentale all'affermazione dell'anestesia epidurale giunge dall'attività clinica, dalla ricerca e dalle pubblicazioni di Achille Mario Dogliotti. Alla fine degli anni Trenta, in Romania, Eugen Bogdan Aburel sperimenta tecniche per l'esecuzione di anestesie epidurali continue. Nel 1944 viene descritto il primo approccio lombare all'anestesia epidurale, metodo che nel 1947 viene perfezionato e utilizzato finalmente con successo dall'anestesista cubano Manuel Martinez Curbelo.

A partire dagli anni Settanta l'anestesia epidurale viene somministrata alle partorienti, in quanto si tratta di un metodo relativamente sicuro ed efficace di alleviare i dolori del parto. Usata per procurare un sollievo immediato nel caso di una durata particolarmente lunga del travaglio, di fatto la richiesta è diventata sempre più frequente, anche quando tutto procede in modo naturale, per evitare le doglie. È stato sostenuto che l'uso sarebbe collegato a un'aumentata probabilità di intervento cesareo, ma diversi studi hanno dimostrato che non è vero. Una meta-analisi pubblicata nel 2005 mostra che l'epidurale non aumenta la probabilità di taglio cesareo, ma solo il ricorso alla ventosa o al forcipe durante il parto.

Psicofarmacologia, psicofarmaci e tossicodipendenze

di Stefano Canali

I neurolettici e la rivoluzione psicofarmacologica

La psicofarmacologia si afferma come disciplina autonoma con lo straordinario decennio di scoperte che vanno dal 1949 al 1960: dalla dimostrazione dell'efficacia dei sali di litio nella sindrome maniaco-depressiva da parte di John Cade all'accertamento degli effetti ansiolitici del clordiazepossido, prima benzodiazepina introdotta nell'uso clinico. Evento cruciale in questa eccezionale avventura della ricerca è la scoperta delle proprietà antipsicotiche della clorpromazina tra il 1951 e il 1952.

Come buona parte della storia della psicofarmacologia, anche la scoperta della clorpromazina prende le mosse da osservazioni fortuite. È Henri Laborit, chirurgo della marina francese a fare, nel 1951, la prima osservazione sulle proprietà neurolettiche della clorpromazina, nel corso di sperimentazioni su nuovi cocktail di farmaci per l'anestesia chirurgica. La clorpromazina sembra potenziare enormemente gli effetti analgesici e allo stesso tempo abolire completamente l'ansia e ogni altra manifestazione emotiva, inducendo una singolare e totale indifferenza verso l'intervento chirurgico. Immediatamente dopo aver letto la comunicazione di Laborit sulla clorpromazina, nel 1952, Pierre Deniker prova a somministrare la clorpromazina ai pazienti psicotici dell'ospedale Sainte Anne di Parigi, ricoverati nella clinica psichiatrica della Sorbona diretta da Jean Delay. Il risultato è stupefacente: la sostanza calma i pazienti agitati e fa cessare deliri, manie e psicosi. Questa straordinaria dimostrazione segna l'inizio della psicofarmacologia moderna, concetto introdotto dallo stesso Delay in una monografia del 1953, intesa come farmacologia delle sostanze attive sul sistema nervoso centrale e sul comportamento, non più quindi considerata soltanto come sinonimo di terapia medica in psichiatria.

In quegli stessi anni Nathan Kline indaga sulle proprietà tranquillanti della reserpina al Rockland State Hospital dello stato di New York. La reserpina è uno degli alcaloidi della pianta*Rauwolfia serpentina*da tempo usata in India per i suoi effetti ipotensivi e calmanti. Kline ha seguito numerosi casi di depressione in pazienti ipertesi trattati con reserpina. Questa associazione tra trattamento farmacologico e sindrome psichiatrica fa ipotizzare a Kline che lo stato depressivo costituisca un effetto collaterale della reserpina. Prova allora nel 1953 a somministrare la sostanza in dosi elevate a pazienti psichiatrici agitati. Gli effetti risultano simili a quelli della clorpromazina. Negli anni successivi la reserpina diventa non solo un potente presidio medico ma anche un importante strumento di indagine. A essa è legata infatti la prima conclusiva dimostrazione del legame tra comportamento e neurotrasmettitori. Nel 1955, al National Institute of Health a Bethesda, Bernard Brodie, testandola sui conigli, prova che l'effetto sedativo della reserpina è legato alla capacità della sostanza di diminuire i livelli di serotonina nel cervello.

Nel 1953, il farmacologo belga Paul Janssen inizia a sua volta a lavorare alla formulazione di un antidolorifico. Qualche tempo dopo sintetizza un butirrofenone, il composto R1187. Iniettato negli animali, l'R1187 manifesta un singolare effetto, che nell'immediato sembra sovrapponibile a quello di un normale oppioide (era cioè un analgesico), ma di breve durata. A questo effetto fa seguito un'azione molto simile a quella

della clorpromazina, di contrasto degli effetti locomotori e delle stereotipie indotte dall'amfetamina. A quel tempo, infatti, l'identificazione delle proprietà farmacologiche di una nuova sostanza psicotropa passa attraverso la comparazione con gli effetti della morfina, dell'atropina e, appunto, dell'amfetamina. Queste proprietà, secondo Janssen, ne fanno un agente farmacologico estremamente interessante. In quegli anni l'amfetamina è largamente usata nel doping ciclistico e, soprattutto in Belgio, sono piuttosto comuni gli episodi di ciclisti intossicati da amfetamine e in preda ad attacchi psicotici acuti. Sulla base di queste osservazioni, e anticipando le successive teorizzazioni psichiatriche avanzate in Giappone nel 1955 da Seigun Tatetsu, Janssen ipotizza che le crisi paranoiche indotte dall'amfetamina possano costituire un modello sperimentale delle sindromi psicotiche.

Guidato da questa ipotesi di ricerca, Janssen modifica la struttura dell'R1187 al fine di accentuarne le proprietà amfetamino-antagoniste. Dopo aver sintetizzato e testato quasi 500 nuove sostanze, nel 1958 Janssen arriva al composto R1625, l'aloperidolo, un nuovo agente antipsicotico che possiede impressionanti effetti antiamfetaminici, a dosi decine di volte inferiori di quelle della clorpromazina.

Gli antipsicotici atipici

Nel 1958, la psicofarmacologia dispone già dei tre principali neurolettici. Già del 1954, tuttavia, emergono le prime osservazioni sui pesanti effetti collaterali della clorpromazina. In particolare, la sindrome caratterizzata da tremori e assimilabile al parkinsonismo e successivamente descritta con precisione come discinesia tardiva, vale a dire un insieme di sintomi extrapiramidali fatto di movimenti ritmici involontari della lingua, della faccia e della mandibola. Quest'ultimo effetto indesiderato è piuttosto preoccupante, in quanto si dimostra spesso irreversibile a fronte della sospensione della terapia, insensibile a ogni trattamento. Altro effetto da correggere è proprio quello neurolettico. In questi potenti psicofarmaci, infatti, le proprietà antipsicotiche si esplicano attraverso un drastico abbassamento delle attività psichiche, tanto che taluni critici paragonano il trattamento con neurolettici a una lobotomia o camicia di forza chimica. I neurolettici classici aggravano cioè i cosiddetti sintomi negativi della malattia schizofrenica come l'isolamento sociale, la povertà ideativa, l'affettività appiattita, l'inerzia, lo stupore e la catatonia.

Così, alla fine degli anni Cinquanta uno dei principali problemi della ricerca psicofarmacologica è quello di trovare una sostanza dotata di proprietà antipsicotiche, ma priva dei pesanti effetti collaterali tipici dei neurolettici classici. Il primo antipsicotico a manifestare queste particolari proprietà – e perciò anche detto atipico – è la clozapina. Sintetizzata nel 1961 dalla industria farmaceutica Sandoz, la clozapina è entrata nell'uso clinico solo verso la fine degli anni Ottanta per merito degli studi di Gilbert Honigfeld ed Herbert Meltzer. Nel 1988 un altro studio clinico prova l'efficacia di una nuova molecola sintetizzata da Paul Janssen quattro anni prima, il risperidone, un antipsicotico atipico e primo antagonista serotonino-dopaminergico (SDA), prototipo di una nuova classe di psicofarmaci, che è oggi la più usata nel trattamento dei disturbi psicotici.

La scoperta degli ansiolitici

Alla fine degli anni Cinquanta viene sviluppata un'altra importante classe di psicofarmaci: gli ansiolitici. La storia degli ansiolitici inizia nel 1950, quando Bernie Ludwig, un chimico organico della piccola industria farmaceutica statunitense Carter Products, sintetizza il meprobamato. È Frank Berger ad accertarne nel 1954 le proprietà ansiolitiche o

tranquillanti, come si disse allora. Nel 1955 il meprobamato viene messo sul mercato coi nomi commerciali di Miltwon e Equanil. Al di là dell'importanza scientifica e clinica, il meprobamato ha segnato una svolta radicale nella percezione e nell'uso degli psicofarmaci da parte della classe medica e del pubblico.

Il meprobamato ha avviato l'era della cosiddetta psicofarmacologia cosmetica, caratterizzata da vasta prescrizione, automedicazione e da un utilizzo diffuso – e talora abuso – di agenti psicotropi per fastidi e condizioni non francamente patologiche della sfera affettiva.

Lo straordinario successo commerciale del meprobamato dà impulso alla ricerca di nuove sostanze per i disturbi dell'umore. In tal senso questa sostanza ha cambiato per sempre la storia della ricerca psicofarmacologica. Dopo il meprobamato, infatti, tutti i più importanti psicofarmaci saranno sviluppati da industrie private e non più da istituti pubblici di ricerca.

Nel 1954, la Roche fa partire una ricerca destinata alla sintesi di una nuova molecola "psicosedativa". L'anno successivo Leo Sternbach arriva alla sintesi del clordiazepossido, molecola che, provata sugli animali di laboratorio, dimostrava eccezionali proprietà tranquillanti. Nel 1958 la molecola viene brevettata e nel 1960 la Roche inizia la commercializzazione col nome di Librium: è la prima benzodiazepina. Lo stesso anno il Librium diventa il farmaco più venduto negli Stati Uniti. Sternbach frattanto lavora alla ricerca di una molecola caratterizzata da minori effetti collaterali; nel 1959 riesce a formulare una nuova benzodiazepina, il diazepam. Messa in vendita nel 1963 col nome commerciale di Valium, il diazepam sarà sino alla fine degli anni Settanta uno dei 10 farmaci più venduti nei Paesi sviluppati.

L'evoluzione degli antidepressivi: dagli IMAO all'imipramina, al Prozac

La storia degli antidepressivi moderni inizia con l'avvio della rivoluzione psicofarmacologica prodotto dalla scoperta dell'efficacia clinica della clorpromazina e – allo stesso modo di quest'ultima – parte con un'osservazione fortuita.

Prima degli anni Cinquanta, le amfetamine sono usate nel trattamento delle condizioni depressive. Queste sostanze stimolanti, tuttavia, alleviano soltanto taluni sintomi come la mancanza di energia, e altre difficoltà funzionali come quelle legate all'incapacità di concentrazione. Gli effetti sull'umore e l'efficacia sui sintomi affettivi sono invece scarsi. L'uso clinico dell'amfetamina riflette cioè le proprietà della sostanza: uno stimolante piuttosto che un antidepressivo. L'amfetamina inoltre presenta vari altri effetti indesiderati come il potenziale d'abuso e la capacità di rendere manifesti aspetti maniacali eventualmente presenti nei pazienti, ovvero di accelerare la ciclicità dei passaggi dalla depressione alla mania nel caso di pazienti con disturbo bipolare.

Nel 1952, Delay nota le proprietà euforizzanti dell'iproniazide, una sostanza usata per il trattamento della tubercolosi. La ricerca di Delay riceve scarsa attenzione in quegli anni, essendo l'interesse monopolizzato dalle scoperte degli antipsicotici, farmaci utili per condizioni psichiatriche certamente più gravi di quelle depressive. È Nathan Kline a dimostrare, nel 1957, che l'iproniazide costituisce un potente presidio farmacologico per il trattamento dei sintomi depressivi e a diffondere questa idea nella comunità psichiatrica.

Nello stesso periodo gli avanzamenti della ricerca neurofarmacologica, in particolare

le scoperte di nuovi neurotrasmettitori, gettano le basi per le prime ipotesi circa i meccanismi d'azione delle sostanze psicotrope. Fondamentale è la scoperta che la reserpina e l'iproniazide agiscono sulle stesse monoamine, una classe di sostanze presenti nel cervello che proprio in quegli anni vengono riconosciute come neurotrasmettitori: la noradrenalina, la serotonina e la dopamina. Si determina così che l'iproniazide agisce come Inibitore delle MonoAminOssidasi, da cui l'acronimo IMAO con cui successivamente verrà indicata questa classe di antidepressivi. L'iproniazide è cioè capace di bloccare l'attività degli enzimi che degradano il neurotrasmettitore nello spazio della sinapsi che separa due neuroni contigui. Questa proprietà fa aumentare la concentrazione di neurotrasmettitori liberi, facilitando così la trasmissione nervosa nei tratti e nei sistemi neurochimici aminergici.

L'indagine sui meccanismi d'azione degli IMAO e i primi studi negli animali sui rapporti tra concentrazioni di neurotrasmettitori aminergici e comportamento (in cui principale strumento sperimentale sono proprio le nuove molecole neuroattive), fanno quindi emergere l'ipotesi che la depressione si leghi in qualche modo a deficit nella trasmissione aminergica.

Parallelamente la linea di ricerca sulle fenotiazine attraverso cui si giunge alla scoperta della clorpromazina, spinge l'industria farmaceutica Geigy a sintetizzare nel 1954 unanuova interessante molecola, il composto G22335. Formulata come antipsicotico, e inviata allo psichiatra svizzero Roland Kuhn per una valutazione clinica, la sostanza si rivela poco efficace sui sintomi della schizofrenia, causando agitazione e virando l'umore dei pazienti verso l'ipomania. Ragionando su questi effetti inattesi, Robert Schmidlin, farmacologo della Geigy, ipotizza che il composto G22335 abbia proprietà euforizzanti e propone a Kuhn di eseguire una nuova valutazione dell'efficacia della molecola su pazienti depressi e nel gennaio 1956 Kuhn inizia l'indagine su 40 soggetti. Nel 1957 egli pubblica i risultati, che provano chiaramente la grande efficacia della molecola sui sintomi depressivi. Lo stesso anno la sostanza viene battezzata imipramina e commercializzata a partire dalla Svizzera col nome di Tofranil, uno dei più grandi successi commerciali della storia della farmacologia.

Agli inizi degli anni Sessanta la pratica clinica porta alla luce la serie di effetti collaterali di queste due nuove classi di psicofarmaci. Si scopre, inoltre, che tali effetti sono prodotti dalla contemporanea azione dell'imipramina e degli IMAO su più sistemi di neurotrasmettitori e mediatori chimici di funzioni fisiologiche. Queste sostanze hanno insomma un'attività farmacologica aspecifica e sono quindi da considerarsi farmaci "sporchi", secondo il dogma psicofarmacologico che si va allora affermando e che postula la specificità delle alterazioni neurofarmacologiche alla base delle distinte patologie psichiatriche.

Così, dalla metà degli anni Sessanta, inizia alla multinazionale Eli Lilly la storia che porterà alla formulazione della fluoxetina, molecola meglio conosciuta col nome commerciale di Prozac, e che sancirà la trasformazione della cosiddetta psicofarmacologia cosmetica in un fenomeno di costume. La sintesi della fluoxetina segna una cesura nella storia della psicofarmacologia, essendo il primo composto creato attraverso una meticolosa pianificazione, attraverso lo sforzo concertato e il concorso di specialisti, conoscenze e tecniche diverse, sulla base dello stato dell'arte delle neuroscienze e della biologia molecolare. In particolare, la fluoxetina è stata la prima sostanza formulata col decisivo contributo dell'analisi delle proprietà di legame con i vari recettori nervosi. A

partire dal 1970, il gruppo di ricercatori della Eli Lilly, composto da Bryan Molloy, Ray Fuller e David Wong si concentra sulla messa a punto di una molecola capace di agire selettivamente sulla serotonina, in accordo con le teorie psicofarmacologiche, avanzate sin dalla fine degli anni Cinquanta da Bernard Brodie e John Gaddum, con cui si afferma la centralità di questo neurotrasmettitore nella regolazione dell'umore. Le idee di Brodie e Gaddum vengono peraltro corroborate da uno studio realizzato da Alec Coppen, biochimico e psichiatra del Medical Research Council statunitense, che nel 1963 dimostra che si possono potenziare gli effetti antidepressivi degli IMAO somministrando contemporaneamente triptofano, un precursore della serotonina.

Nel 1974 il gruppo di ricerca della Eli Lilly giunge alla sintesi del composto Lilly110140, una sostanza capace di bloccare esclusivamente la ricattura della serotonina, un farmaco ad azione estremamente selettiva, una molecola pulita, priva di effetti sugli altri mediatori nervosi. È nata la fluoxetina. La ricerca non viene tuttavia interrotta e prosegue la sintesi di altri composti simili, che, a partire dal 1978, il gruppo propone di chiamare inibitori selettivi della ricattura della serotonina (SSRI, l'ormai famoso acronimo secondo la dicitura inglese). Nel 1980, la Eli Lilly decide di passare alla valutazione clinica. È John Feighner a eseguire la prima ricerca sull'efficacia della molecola. Conclusa nel 1983, la valutazione evidenzia che la fluoxetina ha un'efficacia antidepressiva comparabile a quella dell'imipramina, effetti collaterali minimi tra cui uno particolarmente desiderato nella cultura di quegli anni, la perdita di peso. Nel dicembre del 1987 la fluoxetina viene messa in commercio col nome di Prozac.

Tre anni dopo la commercializzazione, nel 1990, vengono pubblicati una serie di lavori di rassegna che dimostrano l'efficacia della fluoxetina ben oltre le sole condizioni depressive, dai disturbi ossessivi compulsivi, agli attacchi di panico, all'ansia. Il fatto che queste diverse condizioni psichiatriche migliorino con la somministrazione del Prozac suggerisce che vi sia una comune base neurobiologica nelle alterazioni delle funzioni del sistema serotoninergico. La possibile identità delle basi biologiche e il criterio*ex juvantibus*indica la possibilità di raggruppare queste varie sindromi in un insieme di forme patologiche continue, il cosiddetto spettro dei disturbi affettivi. Sostenuta e promossa anche dagli enormi interessi dell'industria farmaceutica, questa nuova categoria psichiatrica ha enormemente allargato le possibilità diagnostiche contribuendo ad affermare tra gli specialisti e nell'opinione pubblica l'idea della depressione come il più diffuso disturbo del comportamento di fine secolo, tanto che le molecole che trattano i disturbi dell'umore sono diventate i farmaci più venduti al mondo.

Neurobiologia della dipendenza dalle sostanze d'abuso

A partire dalla metà degli anni Cinquanta, la ricerca sulle basi biologiche dei comportamenti d'abuso e della dipendenza ha raggiunto importanti acquisizioni sia nella localizzazione e nell'individuazione dei centri e delle vie nervose implicati, sia nell'accertamento dei meccanismi farmacologici in gioco.

Nel 1954 James Olds e Peter Milner scoprono il sistema di ricompensa cerebrale, dimostrando negli animali che l'autostimolazione elettrica di alcune zone profonde del cervello, come l'ipotalamo e il setto, viene preferita al cibo e al sesso, e tende a diventare compulsiva. Nel 1968, gli esperimenti di Roy Pickens dimostrano che la compulsione verso l'autostimolazione dell'ipotalamo negli animali è sovrapponibile a quella per l'autosomministrazione di sostanze d'abuso, come l'alcol, la morfina, la cocaina.

Più tardi, Larry Stein va oltre l'approccio anatomo-funzionale indagando la neurochimica e la neurofarmacologia della ricompensa cerebrale. Osservando gli effetti della somministrazione di farmaci agonisti e antagonisti della noradrenalina sui ritmi di autostimolazione cerebrale, Stein dimostra il ruolo di questo neurotrasmettitore nel funzionamento del sistema di ricompensa cerebrale e nella regolazione del piacere. Nel 1969 quindi, insieme a Roy Wise, Stein misura direttamente, con microcannule impiantate nel cervello degli animali, il rilascio dei neurotrasmettitori durante la stimolazione elettrica del sistema di ricompensa. Rileva così per primo il ruolo di un altro neurotrasmettitore, la dopamina, nelle esperienze gratificanti. Agli inizi degli anni Settanta, con una serie di fondamentali studi, Wise e Alex Routtemberg dimostrano la centralità della dopamina nei processi di ricompensa: accertando negli animali che il sistema dopaminergico viene attivato in tutti i comportamenti gratificanti – mangiare, bere, accoppiarsi – così come nell'abuso di sostanze. Si indaga quindi il potenziale d'abuso della stimolazione del sistema dopaminergico, con l'idea che la dipendenza venga mediata da alterazioni nelle funzioni della dopamina. Altre indagini misurano l'attivazione del sistema dopaminergico o il rilascio di dopamina durante la somministrazione acuta di sostanze d'abuso. Altri studi ancora riescono a discriminare farmacologicamente la dipendenza fisica (caratterizzata da tolleranza e sindrome d'astinenza) dall'*addiction*, dalla compulsione al consumo. Ad esempio, Michael Bozarth e Roy Wise riescono a dimostrare che sebbene l'iniezione diretta di morfina in certe regioni del cervello sia sufficiente a stabilire i classici segni della dipendenza fisica, i ratti così trattati non imparano ad autosomministrarsi la sostanza, mentre al contrario gli animali iniziano ad autosomministrarsi morfina in altre aree del cervello dove l'iniezione ripetuta non produce comunque dipendenza fisiologica. Questo complesso di evidenze indica che alla base della compulsione al consumo va considerato il rinforzo positivo associato all'incremento delle funzioni dopaminergiche causato dalla sostanza piuttosto che la dipendenza fisiologica e l'evitamento della sindrome d'astinenza.

L’evoluzione dei sistemi sanitari e l’internazionalizzazione della salute

di Gilberto Corbellini

Origini ed evoluzione delle idee e dei progetti di organizzazione dell’assistenza sanitaria

Il 1848 è un anno di diffusi sommovimenti politici in tutta Europa, caratterizzati da rivendicazioni sociali ed economiche, che trovano origine anche nelle devastanti condizioni sanitarie in cui vivono e lavorano gli abitanti dei paesi attraversati dalla rivoluzione industriale. In quell’anno, probabilmente in risposta a un’epidemia di colera in corso e adottando i suggerimenti contenuti nel Sanitary Report redatto nel 1842 da Edwin Chadwick, viene approvata in Inghilterra la Public Health Act che istituisce un Central Board of Health e consente la creazione di comitati locali di sanità con il compito, tra l’altro, di nominare medici che devono occuparsi della sanità pubblica, i Medical Officers of Health.

Riprendendo un concetto emerso per la prima volta nel corso della Rivoluzione francese, quando nel 1784 il legislatore affermava che la salute non è solo un problema clinico individuale, ma una risposta alle domande degli uomini che nel loro insieme partecipano del tessuto sociale, tra il 1848 e il 1851 si diffonde l’idea politica che la protezione sociale, e in particolare la protezione della salute, è un problema della collettività e richiede l’intervento dello Stato. Nel 1883 Otto Bismarck istituisce l’assicurazione obbligatoria contro le malattie, creando delle casse sociali finanziate per due terzi dagli operai e per un terzo dagli imprenditori, i quali devono versare un’indennità all’operaio malato nelle prime 13 settimane di malattia. Coloro che non risultano iscritti a nessuna cassa vengono iscritti d’ufficio all’Assicurazione Comunale. Due anni dopo il parlamento tedesco emana una legge che istituisce un’assicurazione contro gli infortuni sul lavoro completamente a carico dei datori di lavoro.

Di fatto, almeno da metà Settecento nascono in Inghilterra le società di mutuo soccorso (*friendly societies*), organizzazioni mutualistiche create da gruppi di artigiani e operai che versano contributi periodici per assicurare ai soci, in caso di malattia, la visita gratuita di un medico e un sussidio. Queste società hanno grande fortuna nella fase iniziale della rivoluzione industriale, e fino alla fine del Novecento sono queste forme assistenziali e non l’assicurazione obbligatoria a garantire una copertura sanitaria ai lavoratori dipendenti. L’allungamento dell’aspettativa di vita e l’aumento progressivo della prevalenza di malattie cronico-degenerative rende insostenibili le modalità assistenziali mutualistiche.

Il modello tedesco o bismarckiano, basato su schemi assicurativi obbligatori, rivolti a specifiche categorie di lavoratori e finanziato in base al criterio della capitalizzazione dei contributi privati, si diffonde intanto in Europa e in generale nei Paesi con un’economia di mercato. Ma alcuni Paesi del nord Europa cominciano già a introdurre schemi universalistici che ampliano la copertura assicurativa ai familiari del lavoratore e provvedono schemi pensionistici per gli anziani. Dopo la Grande Depressione del 1929, negli Stati Uniti viene tentata la creazione di un sistema di assistenza sanitaria universalistico attraverso il Social Security Act del 1935, ma l’obiettivo non si realizza per l’opposizione dell’associazione dei medici americani (AMA): si sviluppano quindi in quel

paese forme di mutualismo locale e di assicurazione commerciale.

Nel 1938 il governo laburista della Nuova Zelanda vara il Social Security Act, che prevede la creazione del National Health Service, finanziato interamente dalla fiscalità generale. Nel 1942 viene enunciato nel famoso Beveridge Report, cioè il documento Social Insurance and Allied Services commissionato da Winston Churchill a un comitato guidato da William Beveridge, il principio dell'universalità dell'assistenza pubblica nel contesto di un più vasto progetto di welfare state. Nel 1948 il governo laburista istituisce il National Health Service, cioè il sistema sanitario nazionale, sulla base di una nuova idea della salute, come diritto universale e bene pubblico. Alla base del NHS c'è, appunto, l'universalità e l'uniformità nell'accesso alle cure e alle prestazioni, la fiscalità generale come fonte del finanziamento e la gratuità delle prestazioni.

Nel mondo occidentale i sistemi sanitari cominciano a differenziarsi adottando o il modello britannico o quello tedesco. Nel secondo dopoguerra, negli Stati Uniti si registra, invece, il successo delle assicurazioni sanitarie commerciali, e, grazie alle facilitazioni fiscali concesse dal governo, i cittadini statunitensi occupati godono di una protezione sanitaria; mentre disoccupati, disabili e anziani non sono protetti. Dopo diversi tentativi falliti, nel 1965, viene approvata dalle due Camere del Congresso il programma di assistenza degli anziani, Medicare, e il programma di assistenza sanitaria dei poveri, Medicaid. Negli anni Ottanta, per far fronte alla crescita dei costi sanitari, negli Stati Uniti si affermano la*managed care*e le*health maintenance organizations*: la caratteristica di queste organizzazioni è di fornire ai loro clienti un insieme di prestazioni ambulatoriali, specialistiche e ospedaliere, a fronte di una quota fissa pre-pagata annualmente. Il cliente si deve avvalere di un limitato numero di medici di famiglia e di strutture specialiste ospedaliere convenzionate, in cambio del pagamento di una quota inferiore rispetto alle tariffe delle assicurazioni tradizionali.

Nel corso degli anni Ottanta intervengono anche degli adeguamenti dei sistemi universalistici, a fronte dell'aumento delle spese sanitarie. Senza modificare la sostanza delle modalità di finanziamento del sistema, cioè mantenendo il ruolo di regolatore nelle mani dello Stato e della mutalità sociale regolata dallo Stato, sono stati comunque introdotti profondi cambiamenti negli assetti istituzionali, organizzativi e gestionali. La tendenza generale è di separare il livello di finanziamento e di programmazione (prerogativa del settore pubblico) da quello della gestione e dell'erogazione (affidata a strutture "autonome", pubbliche o private) e di introdurre e promuovere dinamiche contrattuali tra il finanziatore/committente o acquirente e il produttore/erogatore. Di fatto condizionata dal differenziamento della domanda di salute, dalla pressione del mercato e dall'articolazione delle prestazioni, la separazione tra committenti e produttori è diventata un elemento strutturale nell'assetto delle organizzazioni sanitarie, cioè la soluzione per rispondere alle inefficienze dei modelli burocratici e autoreferenziali, dominati dall'offerta e dallo strapotere delle professioni. Uno dei sistemi sanitari che in questo processo trasformativo ha dimostrato maggiore dinamicità è stato quello olandese, che riesce a tener fuori la politica e la pubblica amministrazione dalla sanità ottenendo efficienze e prestazioni soddisfacenti per i clienti: tenendo separati erogatori, assicuratori e regolatori (lo Stato), stabilendo rapporti privatistici tra assicuratori ed erogatori di servizi, e lasciando la più ampia libertà di scelta all'utente, la qualità dei servizi e la diversificazione della domanda è andata nettamente migliorando.

Un'ulteriore innovazione nel governo della spesa sanitaria è stata l'introduzione, negli

Stati Uniti agli inizi degli anni Novanta, dei conti di risparmio sanitari (*medical saving accounts*) aperti dalla clientela privata per coprire le spese sanitarie future e oggetto di agevolazioni fiscali. Nel 2010 gli Stati Uniti hanno riformato la sanità con la legge Patient Protection and Affordable Health Care, che crea un sistema comprensivo di assicurazione obbligatoria sulla salute con l'intento di eliminare alcune delle peggiori pratiche discriminatorie delle compagnie assicuratrici, e di stabilire una competizione trasparente tra piani sanitari accessibili ai livelli minimi dai poveri grazie ai sussidi elargiti dallo Stato.

Evoluzione legislativa della sanità pubblica italiana

Nel 1888 viene istituita presso il Ministero dell'Interno la Direzione Generale di Sanità a cui sono assegnate competenze per i problemi della salute fino al 1945. Con il decreto luogotenenziale n. 417 del 12 luglio 1945, viene creato l'Alto Commissariato per l'Igiene e la Sanità (ACIS), che sostituisce la Direzione Generale di Sanità, e con la legge n. 296 del 13 marzo 1958 nasce il Ministero della Sanità, che subentra all'ACIS. Il Ministero è coadiuvato nelle proprie funzioni dal Consiglio superiore di Sanità (di carattere consultivo) e dall'Istituto Superiore di Sanità (di carattere tecnico scientifico). Nel 2001 il Ministero della Sanità ha cambiato il nome in Ministero della Salute.

La prima legge organica sulla sanità dell'Italia unita viene promulgata il 20 marzo 1865 e definisce l'assistenza sanitaria nei termini di un'azione di carità. La prima legge che riorganizza la sanità italiana è la legge Crispi (legge n. 6972 del 17 luglio 1890) che trasforma gli ospedali, le case di riposo, le opere pie da enti privati in Istituti pubblici di assistenza e beneficienza. Alla legge Crispi seguono altre leggi che riordinano le strutture sanitarie, fino al Testo unico approvato con regio decreto del 27 luglio 1934, che riordina l'insieme della materia sanitaria fino all'entrata in vigore della Costituzione della Repubblica Italiana.

Dopo la prima guerra mondiale gli ospedali italiani affrontano una grave crisi finanziaria, che alcune amministrazioni superano sganciando gli ospedali dalla concezione caritatevole per dotarli di attrezzature e offrire servizi a pagamento ai più ricchi. In questo modo si innesca un incentivo alla cosiddetta libera professione privata che attira appunto i più ricchi e promuove lo sviluppo delle capacità di prestazione. Ma nella maggioranza dei casi il ritardo e la crisi permangono, e il regime fascista decide di varare una politica corporativa, creando un sistema assicurativo previdenziale per garantire l'assistenza sanitaria ai lavoratori. Viene così istituito, nel 1933, l'Istituto nazionale per le assicurazioni contro gli infortuni sul lavoro (INAIL), nel 1935 l'Istituto nazionale della previdenza sociale (INPS), nel 1942 l'Ente nazionale di previdenza ed assistenza per i dipendenti statali (ENPAS) e nel 1943 l'Istituto nazionale di assicurazione contro le malattie (INAM).

Nel secondo dopoguerra continua la politica di sviluppo della protezione assicurativa-previdenziale contro le malattie e gli infortuni. Ulteriori leggi istituiscono enti mutualistici per varie categorie professionali, come i pensionati dello Stato (1953), coltivatori diretti (1954), artigiani (1956), commercianti (1960) e numerosi altri, anche a livello di piccolissime realtà mutualistiche di fabbrica o azienda. Il fenomeno determina effetti incontrollabili sulla qualità delle prestazioni erogate e sulla spesa sanitaria. Nonostante la Commissione D'Aragona, istituita nel 1948, preveda la deriva e proponga la fusione delle varie gestioni in un ente unico, il processo di espansione della domanda di salute alimenta da un lato la crescita dei servizi, ma anche la sperequazione e la diseguaglianza. Un'indagine del Ministero della Sanità agli inizi degli anni Sessanta rilevava che il numero

degli assistiti in Italia risultava di gran lunga superiore alla popolazione del paese, come conseguenza del fatto che ogni cassa mutua di previdenza contro le malattie operava nella più completa assenza di collegamenti con le altre.

Dal 1948 la Costituzione riconosce il diritto alla salute come un diritto fondamentale e all'articolo 117 devolve alle Regioni parte delle competenze di governo dell'assistenza sanitaria. Nel 1964, un'altra commissione, guidata dal chirurgo Achille Dogliotti, indica la strada da intraprendere per riformare la sanità in Italia, denunciando inefficienze e gli sprechi del sistema mutualistico, e indicando come soluzione la scelta di un sistema che renda universale il diritto alla salute, attiverebbe il decentramento alle Regioni delle competenze e delle responsabilità di erogazione dei servizi, mantenendo un mero ruolo di coordinamento e controllo per lo Stato che deve anche raccogliere la fiscalità generale.

Il 12 febbraio 1968 viene emanata la legge n. 132, nota come "legge Mariotti", che istituisce gli enti ospedalieri con estese finalità sanitarie, classifica gli ospedali per specialità e per importanza (zonali, provinciali, regionali), e avvia la programmazione ospedaliera attribuendone la competenza alle Regioni. Regioni che concretamente vengono istituite in base alla legge n. 108 del 17 febbraio 1968 "Norme per le elezioni dei consigli regionali delle regioni a statuto ordinario", con la conseguente possibilità di dare finalmente applicazione all'articolo 117 della Costituzione. Il 23 dicembre 1978 viene promulgata la legge n. 833, che istituisce il Servizio Sanitario Nazionale, con tre caratteristiche essenziali, cioè quello di essere un sistema che riguarda la totalità della popolazione, quindi universale, di essere unificato in quanto un solo contributo fiscale copre l'insieme dei rischi e quello di essere uniforme per il fatto che garantisce le stesse prestazioni a tutti gli interessati. Il SSN viene finanziato tramite il Fondo Sanitario Nazionale, stabilito ogni anno mediante la legge di approvazione del bilancio dello Stato. In base alla legge sono le Regioni ad attuare il servizio, con competenze e responsabilità definite dall'attribuzione alle Regioni dell'assistenza sanitaria e ospedaliera secondo quanto disposto dall'articolo 117 della Costituzione.

Dopo un primo tentativo effettuato nel 1987, la legge n. 421 del 23 ottobre 1992 "Delega al Governo per la razionalizzazione e la revisione delle discipline in materie di sanità, di pubblico impiego, di previdenza e di finanza territoriale", e in particolare il decreto legislativo n. 502 del 23 dicembre 1992 (modificato con DL n. 517 del 7 dicembre 1993) prevedono che l'approvazione del Piano sanitario stabilisca determinati obiettivi, che le Unità sanitarie locali diventino aziende dotate di personalità giuridica e siano guidate da un direttore generale, che possano essere istituite forme di assistenza integrativa che modifichino il finanziamento del SSN ampliando le potenzialità di gestione amministrate e modulate da dinamiche di mercato. Il 30 novembre 1998 viene emanata la legge n. 419 "Delega al governo per la razionalizzazione del Sistema Sanitario Nazionale e per l'adozione di un testo unico in materia di organizzazione e funzionamento del Servizio Sanitario Nazionale. Modifiche al decreto legislativo n. 502 del 30 dicembre 1992", seguito dal decreto legislativo n. 229 del 19 giugno 1999 potenziano gli interventi di formazione e adeguamento territoriale, e introducono l'esclusività del rapporto di lavoro per i medici.

Il decreto legislativo n. 229 è stato in qualche modo completato dalla revisione costituzionale del 2001 (Legge costituzionale n. 3 del 18 ottobre 2001 "Modifiche al Titolo V della parte seconda della Costituzione"), che conferma la competenza statale in ordine alla determinazione dei livelli essenziali delle prestazioni concernenti i diritti civili e sociali che devono essere garantiti su tutto il territorio nazionale, e conferma l'estensione della

potestà legislativa concorrente all'intero campo della tutela della salute, nel solco dell'interpretazione legislativa e giurisprudenziale, checercava di superare i limiti e le contraddizioni in merito al governo dell'assistenza sanitaria e ospedaliera secondo l'originario articolo 117 della Costituzione.

Dalla medicina coloniale alla sanità internazionale

Il processo di internazionalizzazione della medicina, ovvero l'attività sanitaria svolta a una dimensione transnazionale, ha origine nel corso dell'Ottocento in corrispondenza delle espansioni coloniali in Asia e Africa in concomitanza con la progressiva trasformazione degli obiettivi, delle motivazioni e delle strategie della medicina europea. Durante la prima parte dell'Ottocento l'obiettivo principale è la protezione sanitaria del personale militare e dei colonizzatori civili. I servizi medici coloniali sono largamente diffusi laddove si concentrano i cittadini europei. Tra la fine dell'Ottocento e gli inizi del Novecento si palesa il fatto che la salute dei militari e degli altri europei dipende dalla salute della popolazione nativa che vive intorno a essi. Il lento emergere di tale consapevolezza si evince dal fatto che sebbene gli Inglesi abbiano istituito il Servizio Medico Indiano già nel 1714, solo agli inizi del XX secolo esso comincia a servire la popolazione indiana. In Africa, il Servizio Medico Coloniale inglese viene invece istituito solo nel 1927.

Attraverso i servizi sanitari coloniali si diffondono, connotati da spirito di tutela paternalistica e di benevolente generosità, la medicina scientifica e le strategie di sanità pubblica tra le popolazioni indigene delle colonie. Un ruolo importante nella diffusione internazionale della medicina occidentale lo svolgono anche le missioni religiose che si muovono dall'Europa e dal Nord America per evangelizzare i Paesi africani e latino-americani, dove creano ospedali e cliniche che vengono quindi acquisiti dai governi locali dopo la liberazione dall'occupazione coloniale.

Una figura famosa e rappresentativa è indubbiamente Albert Schweitzer. Nato in Alsazia nel 1875 e morto nel Gabon nel 1965, alla soglia dei trent'anni rinuncia alla fama e agli agi di una vita di successo come affermato teologo ed esecutore della musica di Bach, per diventare medico-missionario e dedicare la sua vita a lenire le sofferenze della popolazione di quella che era l'Africa Equatoriale Francese – oggi Gabon – dove crea e dirige un ospedale-missione. Schweitzer agisce in un'ottica di evangelizzazione paternalistica – chiaramente espressa nell'idea per cui è stato spesso criticato, cioè che "l'Africano è mio fratello, ma è un fratello più giovane". Un'idea che non giustifica una lettura in chiave razzista dei suoi scritti: se mai si tratta di un accentuato paternalismo.

Un ruolo importante nella internazionalizzazione delle politiche sanitarie lo svolge la Divisione Sanitaria Internazionale della Rockefeller Foundation. Istituita nel 1913, la Divisione Sanitaria progetta, finanzia e coordina interventi nei Paesi del sud e dell'est Europa, in America Latina e in Asia. Le attività riguardano innanzitutto la ricerca sanitaria di base, in particolare lo studio dei meccanismi di trasmissione degli agenti responsabili delle malattie infettive, e quindi la battaglia contro gli insetti vettori della febbre gialla, della malaria e della tripanosmiasi. Inoltre promuove la formazione di personale sanitario attraverso il sostegno all'istruzione professionale e universitaria, e la realizzazione di programmi sanitari modello. La Fondazione Rockefeller opera in Italia dal 1924 al 1934 finanziando e coordinando le attività della Stazione Sperimentale per la Lotta contro la Malaria; dai rapporti di collaborazione con la Direzione Generale di Sanità del Ministero dell'Interno matura il progetto di realizzare un Istituto di Sanità Pubblica, costruito grazie a

uno stanziamento della Fondazione Rockefeller.

Nel Novecento prosegue l'esperienza delle conferenze sanitarie internazionali, inaugurata da quella a Parigi nel 1851, e che nei decenni a cavallo del 1900 omologano le diverse politiche nazionali di regolazione delle quarantene internazionalizzando le strategie di lotta contro le malattie infettive basate sui progressi della microbiologia e dell'igiene sperimentale. Nel 1881 viene creato ad Alessandria d'Egitto lo Health, Maritime and Quarantine Board, che coordina internazionalmente la diffusione delle informazioni sulle quarantene. Con lo stesso scopo nel 1902 le repubbliche dell'America Latina e gli Stati Uniti creavano il Pan-American Sanitary Bureau. Dopo la nascita dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, nel 1948, questi enti diventano gli uffici regionali dell'OMS. Continuando sempre una tradizione inaugurata nell'Ottocento, accanto alle conferenze internazionali volte a bloccare la diffusione delle malattie infettive, proliferano quasi esponenzialmente nel corso del Novecento i congressi internazionali dedicati a specifici temi e problemi sanitari, nonché dedicati alle sempre più diverse specialità medico-sanitarie.

Fondata a Ginevra nel 1863 come iniziativa privata di cinque cittadini svizzeri, la Croce Rossa accentua nel Novecento il processo di internazionalizzazione dell'assistenza in guerra ai soldati malati e feriti, "indipendentemente dalla nazionalità", mentre in tempo di pace orienta gli sforzi volontari a livello nazionale e internazionale attraverso la creazione di sedi in decine di nazioni coordinate sulla base di convenzioni internazionali, per aiutare le popolazioni vittime di disastri naturali o di guerre civili o di violenze di massa. Organizzata in diverse sezioni, la Lega delle Società della Croce Rossa raccoglie oggi 105 rappresentanze nazionali rispetto alle 23 iniziali.

Nel 1907 viene istituito, nell'occasione di un incontro a Roma tra i rappresentanti di 23 nazioni, un ufficio permanente di sanità pubblica, l'Office International d'Hygiène Publique (OIHP), con sede a Parigi. Le sue funzioni riguardano la raccolta e la diffusione delle nuove conoscenze riguardanti le malattie infettive che devono essere incorporate nei regolamenti internazionali sulle quarantene.

L'OIHP arruola fino a quasi 60 Paesi, anche extraeuropei, ed estende la sua attenzione ad altri argomenti di sanità pubblica, come l'igiene alimentare, la gestione degli ospedali, l'igiene nelle scuole e nelle fabbriche. L'OIHP sospende le proprie funzioni con lo scoppio della prima guerra mondiale, nel 1914. Dopo la Grande Guerra nasce la Lega delle Nazioni, con una sottodivisione denominata Health Organization of the League of Nations. Gli Stati Uniti non solo non entrano nella Lega ma mettono anche il veto sull'OIHP di Parigi. Nel 1921 esistono quindi tre agenzie internazionali: l'OIHP, il Pan-American Sanitary Bureau e lo Health Organization della League of Nations.

Le catastrofi della pandemia di influenza "spagnola" del 1918-1919 e dell'epidemia di tifo che colpisce Russia e Polonia nel 1917 inducono a istituire un Comitato Sanitario della Lega (cinque dei suoi otto membri sono anche membri del comitato permanente dell'OIHP). Malgrado i condizionamenti diplomatici, il Comitato Sanitario della Lega conduce diverse attività a livello internazionale. Organizza ricerche sanitarie internazionali, istituendo comitati di esperti su specifici argomenti od organizzando conferenze internazionali: su specifiche malattie (malaria, sifilide, tubercolosi, lebbra) o su diversi aspetti dell'assistenza sanitaria (servizi sanitari, sanità scolastica, assicurazione sanitaria, formazione medica), nonché conferenze sull'alimentazione, sull'ambiente domestico, sull'educazione fisica. Inoltre tenta di mettere a punto standard internazionali per diversi

aspetti della ricerca e della pratica medica: sviluppa la classificazione internazionale delle "cause di morte e malattia, la standardizzazione di sostanze biologiche, di farmaci e dei metodi di controllo dei narcotici". La sua azione investe anche l'assistenza sul campo a Paesi con problemi speciali, come nel caso della Grecia e della Cina, che alla fine degli anni Venti vengono aiutate a organizzare i servizi sanitari.

Il secondo dopoguerra: la nascita dell'OMS

Con l'invasione della Polonia da parte della Germania nazista, nel 1939, la Lega delle Nazioni collassa, e insieme lo Health Committee. L'identico destino della Lega e della sua divisione sanitaria induce i leader politici mondiali, dopo la seconda guerra mondiale, a creare un organismo internazionale per le questioni sanitarie indipendente dalle Nazioni Unite. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nasce ufficialmente nel 1948, dopo due anni di lavoro di una Interim Commission creata nel 1946 nell'ambito di una Conferenza Sanitaria Internazionale. La Costituzione, redatta dalla Commissione, entra in vigore il 7 aprile 1948 con la firma di 26 Stati membri delle Nazioni Unite. Il 14 giugno 1948 si tiene a Ginevra la prima Assemblea Sanitaria Mondiale, che aggiorna la costituzione dell'OMS e registra l'adesione di 55 Paesi. Parallelamente all'OMS, nasce l'UNICEF, per aiutare con forniture di cibo, farmaci e tecnologie i Paesi in condizioni di grave sottosviluppo.

Nel contesto della seconda guerra mondiale 43 nazioni danno vita nel 1943 all'UNRRA (United Nations Relief and Rehabilitation Administration), un ente temporaneo governato di fatto dagli Stati Uniti per aiutare la ripresa, soprattutto a livello sanitario, dei Paesi colpiti dalla guerra. Nel 1946 la Divisione Sanità dell'UNRRA viene trasferita all'OMS. Di problemi sanitari a livello internazionale si occupa anche l'IRO (International Refugee Organization), creata nel 1948, la cui attività è assunta dal 1949 dall'UNHCR (United Nations High Commission for Refugee), che opera in collaborazione con l'OMS.

L'OMS eredita le attività svolte prima dell'ultima guerra mondiale dalle Conferenze Sanitarie internazionali, dall'OIHP e dal Comitato Sanitario della Lega delle Nazioni. Stabilita la sede centrale a Ginevra, l'OMS crea uffici regionali inglobando strutture esistenti, tra cui il Pan-American Sanitary Bureau di Washington. L'autorità superiore dell'OMS è la World Health Assembly, che si riunisce ogni anno per tre settimane a maggio. Dell'assemblea fanno parte i rappresentanti di tutti i Paesi membri, ciascuno dei quali indipendentemente dalla dimensione geografica o dal contributo finanziario ha diritto a un voto. Gli uffici regionali hanno un discreto margine di autonomia. Nell'anno che trascorre tra due assemblee vengono organizzati due incontri di una commissione esecutiva di esperti che prepara l'agenda per l'Assemblea successiva, ed emana raccomandazioni. Gruppi di esperti sono continuamente al lavoro su decine di questioni per un impiego di oltre 3000 persone in tutto il mondo.

Le strategie della sanità pubblica internazionale

Nel suo primo decennio di attività (1948-1958), l'OMS concentra l'attenzione su specifiche malattie infettive (malaria, tubercolosi e malattie veneree) che affliggono miliardi di persone nei Paesi in via di sviluppo. Tra le priorità anche la salute di madri e bambini, la sicurezza dell'acqua e la standardizzazione di farmaci e vaccini. Nel secondo decennio di attività (1958-1968) verranno affrontate soprattutto le emergenze sanitarie e i problemi di ricostruzione dei sistemi sanitari nei Paesi africani liberatisi dall'occupazione

coloniale. Negli anni Sessanta prende il via la collaborazione tra l'OMS e l'industria farmaceutica per sviluppare insetticidi, vaccini e farmaci. Nel 1955 viene lanciata una campagna mondiale per l'eradicazione della malaria, che risulta presto irrealizzabile nei Paesi della fascia tropicale. Nel terzo decennio di attività, l'OMS incassa la vittoria definitiva sul vaiolo, sradicato da tutto il pianeta attraverso una campagna mondiale lanciata nel 1967. Negli anni Settanta vengono lanciate le campagne di immunizzazione dei bambini contro le sei malattie infettive più gravi: difterite, tetano, pertosse, morbillo, poliomielite e tubercolosi (con vaccino Bacillo Calmette-Guérin, BCG).

Negli anni Ottanta l'azione dell'OMS si ispira al piano lanciato nella conferenza di Alma Ata del 1978, sintetizzato nello slogan "salute per tutti". Con un atteggiamento critico verso la deriva tecnologica della medicina, la conferenza enfatizza l'importanza dell'assistenza, della cura e della prevenzione primarie. Le priorità dopo Alma Ata sono promuovere l'educazione sui problemi sanitari prevalenti e sui metodi per prevenirli e controllarli; un adeguato supporto di cibo e un'appropriata alimentazione; un'adeguata fornitura di acqua e la creazione di sistemi fognari e per lo smaltimento dei rifiuti; la salute materna e infantile, inclusa la pianificazione familiare; l'immunizzazione contro le principali malattie infettive; prevenzione e controllo di malattie localmente endemiche; il trattamento di malattie comuni.

L'enfasi si concentra progressivamente sul ruolo dei sistemi sanitari nazionali e sui determinanti sociali, economici, politici ed educativi della salute, nonché sulla responsabilizzazione morale dei cittadini. Inoltre viene varata una campagna per prevenire centinaia di migliaia di decessi all'anno di donne, causati da scarsa igiene personale e sessuale o aborto illegale. La lotta contro il tabacco, in quanto causa del cancro del polmone, e l'attenzione per un'alimentazione più sana, un moderato consumo di alcool e l'incremento dell'attività fisica, testimoniano una tendenza a promuovere la salute attraverso il cambiamento degli stili di vita in generale, piuttosto che porre degli obiettivi specifici di prevenzione di particolari malattie. Negli ultimi anni l'OMS ha intensificato i rapporti con le Organizzazioni Non Governative (ONG).

Congiuntamente con l'UNESCO, l'OMS ha dato vita nel 1949 al Council for International Organization of Medical Sciences (CIOMS), un'organizzazione che è rappresentativa di una consistente proporzione della comunità scientifica biomedica, attraverso le accademie e le istituzioni di ricerca che rappresentano a livelli internazionali e nazionali le diverse discipline biomediche. Tra i programmi a lungo termine che sono stati sviluppati, un peso rilevante è stato progressivamente assunto dalla bioetica e dai problemi di confronto internazionale sui valori umani, l'etica e la politica sanitari. Inoltre sono state prodotte riflessioni sull'uso e lo sviluppo dei farmaci contemporaneamente al lavoro di mappatura e nomenclatura internazionali delle malattie.

L’eugenica

di Francesco Cassata

Una parola dai molti significati

Dal greco eugenes (di buona nascita), il termine*eugenics*viene coniato nel 1883 dall’antropologo ed esploratore Francis Galton per connotare la versione moderna di un sogno “antropotecnico” risalente quanto meno alla*Città del Sole*di Tommaso Campanella: migliorare biologicamente la specie umana ostacolando la riproduzione degli “inadatti” (eugenica negativa) e favorendo invece quella dei “migliori” (eugenica positiva). Sul piano della definizione concettuale, lo storico Daniel Kevles della Yale University ha distinto tre varianti di eugenica: la*mainline eugenics*, caratterizzata da una politica statale coercitiva (ad esempio, le sterilizzazioni attuate in Stati Uniti, Svezia, Germania), da un marcato pregiudizio di classe e di razza e dall’impiego della metodologia, banale e scientificamente infondata, dei pedigrees; la*reform eugenics*– inaugurata a partire dagli anni Trenta, da scienziati di sinistra come Lancelot Hogben, John Haldane, Roger Penrose – critica nei confronti del pregiudizio razzista o classista della*mainline eugenics*, basata su più raffinati strumenti matematici e genetici, ma pur sempre legata a un progetto politico di miglioramento della specie umana; la*new eugenics*, affermatasi a partire dagli anni Sessanta sulla scia non tanto di nuove acquisizioni scientifiche quanto piuttosto di una serie di valutazioni politiche e culturali, legate, da un lato, all’impatto della scoperta degli stermini nazisti e, dall’altro, al rifiuto dell’intervento pubblico in materia di riproduzione umana e al riconoscimento dell’autonomia riproduttiva dell’individuo all’interno del rapporto medico-paziente. Non del miglioramento della razza, dunque, ma di*birth control*e di*counseling*genetico – sempre meno direttivo – si occuperanno i nuovi eugenisti del secondo dopoguerra.

Storicamente, l’eugenica (*mainline*e*reform*) si configura come un complesso di teorie, metodi e azioni politiche che ha conosciuto tre diverse fasi di elaborazione e di sviluppo – rispettivamente gli ultimi decenni dell’Ottocento, il ventennio interbellico del Novecento e gli anni Sessanta e Settanta – proponendosi, in corrispondenza di tali momenti, come il prodotto e, nello stesso tempo, la risposta, in chiave sociobiologica, alle dinamiche di crisi e di modernizzazione dei sistemi sociali contemporanei.

A lungo considerata esclusivamente nella sua versione anglo-americana o tedesco-scandinava, l’eugenica va concepita piuttosto come un fenomeno culturale, sociale e politico di ampia portata internazionale. Essa non appare più oggi come un movimento omogeneo, in sé coerente e riconducibile essenzialmente alla sua matrice anglosassone, ma come un “arcipelago multiforme”, caratterizzato dalla compresenza di una molteplicità di*national styles*: accanto all’eugenica “nordica” – contraddistinta da*birth control*, certificato prematrimoniale obbligatorio e sterilizzazioni – ha fatto così la sua comparsa un’eugenica “latina”, improntata su misure igieniste e pronataliste e diffusa in Paesi cattolici come l’Italia, la Francia, il Belgio e diversi Stati dell’America centro-meridionale. Una storia plurale e complessa, dunque, che non trova alcun riscontro negli strumentali usi odierni della parola “eugenica”, ricorrenti nel dibattito pubblico su temi di bioetica: usi incentrati essenzialmente sull’“analogia nazificante”, in base alla quale la diagnosi prenatale o la diagnosi preimpianto non sarebbero che il primo passo verso un nuovo sterminio degli individui “difettosi”.

Le patrie dell'eugenica: Gran Bretagna e Stati Uniti

Accomunate dal contesto scientifico e culturale, l'eugenica britannica e quella nordamericana presentano sicuramente alcune analogie, ma anche non poche differenze. La metodologia adottata dagli eugenisti – quella dei pedigrees – è comune sulle due sponde dell'Atlantico, ma mentre in Gran Bretagna essa è utilizzata tanto da biometrici quanto da mendeliani per "visualizzare" il carattere genericamente ereditario degli aspetti biologicamente e socialmente negativi della pauper class, negli USA è invece impiegata per dimostrare la trasmissione mendeliana di un determinato carattere. Se l'Eugenics Education Society inglese si sviluppa sostanzialmente attorno a un unico, decennale e incompiuto progetto – il Pauper Pedigree Project – celebre negli USA diventa lo studio della famiglia Jukes (sette generazioni di criminali, prostitute e degenerati vari prodotte da una singola coppia di New York), pubblicato nel 1877 da Richard Dugdale, un lamarckiano favorevole a una politica sociale tesa al miglioramento delle condizioni socio-ambientali. Nella raccolta "sul campo" di migliaia di schede familiari e nell'individuazione di una pluralità di tratti "mendeliani" – fra cui anche il nomadismo, il "narcotismo", l'erotismo estremo e l'amore per il mare – si specializzerà invece l'Eugenics Record Office (ERO) di Long Island, diretto da Charles Davenport e Harry Laughlin. Direttore dal 1904 della Station for Experimental Evolution, nel 1910, grazie a un cospicuo finanziamento di Mary Harriman (vedova di Edward Henry, un magnate delle comunicazioni telegrafiche e delle ferrovie), Davenport fonda l'ERO, istituto dedicato alle ricerche sull'eredità umana, destinato a trasformarsi nel punto di riferimento per gli eugenisti di tutto il mondo. Ben diversi sono evidentemente i mezzi finanziari su cui possono contare i movimenti eugenici in Gran Bretagna e Stati Uniti: mentre l'Eugenics Education Society, fino a tutti gli anni Venti, gestisce un miserevole fondo di circa 350 pound all'anno, l'American Eugenics Society attinge a fiumi di dollari elargiti da finanziatori come Rockefeller, Harriman, Eastman, e, a partire dal 1937, dal Pioneer Fund del magnate dell'industria tessile Wickliffe Preston Draper, ancor oggi attivo.

Differenti, del resto, sono anche le preoccupazioni socio-politiche alla base dell'eugenica britannica e statunitense. Mentre il principale bersaglio dell'eugenica britannica è il sottoproletariato (*residuum*o*pauper class*), ritenuto pericoloso per il suo basso livello intellettivo e la sua alta fertilità, negli Stati Uniti è piuttosto l'incubo del*race suicide*– il "suicidio razziale" della nazione americana – ad alimentare l'ideologia e la prassi eugenetiche. Nel 1914, il sociologo Edward A. Ross, in*The Old World in the New*, denuncia il fatto che gli immigranti "del livello più basso" (russi, polacchi, ungheresi, italiani, greci, portoghesi) si riproducono più rapidamente dei "nativi" americani (*older-stock Americans*). Nel 1923, due libri –*The Revolt against Civilization*di Lothrop Stoddard e*A Study of American Intelligence*di Carl Campbell Brigham – diffondono fra il grande pubblico i principali risultati dell'Army Mental Test, il test di massa che aveva "misurato" il quoziente intellettivo (IQ) di 1.750.000 reclute americane durante la prima guerra mondiale: un'onda di "plasma germinale difettoso" si stava riversando sull'America dall'Europa dell'Est, dalla Russia, dai Balcani, dall'Italia; occorreva, dunque, difendere la superiorità "nordica" americana, teorizzata da Madison Grant, bloccando i flussi migratori e impedendo gli incroci disgenici. Nel 1928, nel suo studio (condotto insieme a Morris Steggerda) Race Crossing in Jamaica, Davenport interviene per evidenziare le disarmonie fisiche e mentali degli ibridi. Al pericolo della*miscegenation*si aggiunge poi, negli Stati Uniti, la percezione dell'incombente minaccia di una "degenerazione mentale" della nazione. Un ruolo fondamentale hanno in questo campo le ricerche di Henry H. Goddard, direttore della

Vineland Training School (New Jersey) per ragazzi con ritardi mentali, il quale ritiene di aver dimostrato l'ereditarietà mendeliana della*feeble-mindedness*(il deficit intellettivo genetico responsabile del comportamento criminale e genericamente deviante), particolarmente pericolosa nelle forme assunte nei cosiddetti*morons*, individui "apparentemente" normali ma in realtà portatori del gene recessivo della "deficienza mentale". Il "sermone" della nuova scienza eugenetica invocata da Goddard è il celebre saggio T*The Kallikak Family: a Study in the Eredity of Feeble-Mindedness*(1912), dove viene analizzata la doppia discendenza di un uomo "forte e sano" del New Jersey, una con una prostituta e l'altra con un'onesta quacchera: la prima linea, ribattezzata*kakòs*, è degenere, la seconda, la*kalòs*, risultava normale. La lezione morale e politica è implicita: occorreva mappare il gene recessivo della*feeble-mindedness*e segregarne (e sterilizzarne) i portatori.

Se, in Gran Bretagna, la presenza di una forte tradizione liberale impedisce all'eugenica di raggiungere significativi traguardi politici, oltre al Mental Deficiency Act del 1913, ben diverso appare il contesto statunitense. Nel 1924 viene, infatti, approvata la legge sulla restrizione dell'immigrazione nota come Johnson-Reed Restriction Act, per la cui elaborazione è centrale il ruolo di consulente svolto da Harry Laughlin. Nel 1905, lo Stato dell'Indiana proibisce il matrimonio ai "ritardati", ai portatori di malattie trasmissibili e ai bevitori abituali. Due anni dopo, lo stesso Stato, dopo i felici risultati degli esperimenti chirurgici di Harry C. Sharp (medico dell'Indiana State Reformatory di Jeffersonville), attiva la prima legislazione statale relativa alla sterilizzazione di malati mentali, minorati, criminali e deviati sessuali presenti in istituzioni come carceri, riformatori, cliniche psichiatriche ecc. L'esperimento legislativo si allarga a 15 Stati dell'Unione nel 1917 e a 27 nel 1935, per raggiungere un totale di 36 mila operazioni effettuate fino al 1941, con la predominanza dello Stato della California. Le varie leggi in vigore non sempre richiedono il consenso dell'interessato, ma di fatto la loro applicazione rimane di competenza delle singole istituzioni ed è disciplinata dai singoli Stati, senza che vi sia un'organica legislazione federale o un'apposita burocrazia eugenica. Screditata sul piano scientifico e condannata sul piano etico dalle conseguenze del nazismo, l'eugenica anglo-americana si orienta sempre più, nel secondo dopoguerra, verso i temi del*family planning*e del*counseling*genetico.

La Germania

La storiografia sull'eugenica tedesca si caratterizza per l'adozione di un paradigma "continuista", incentrato sulla ricerca degli antecedenti culturali del Terzo Reich e sull'analisi della partecipazione di scienziati, medici e personale sanitario a un genocidio non solo burocratizzato, ma medicalizzato. Recentemente, nuove ricerche hanno contribuito a tematizzare ulteriormente il problema, evidenziando le notevoli differenze presenti all'interno del movimento eugenico tedesco e la rottura costituita dall'avvento del nazismo.

Alle origini dell'eugenica in Germania si possono individuare due figure per molti versi paradigmatiche: da un lato, Alfred Ploetz –fondatore nel 1905 della Deutsche Gesellschaft für Rassenhygiene – con la sua utopia di un socialismo "ariano", che avrebbe sostituito la lotta per la sopravvivenza con una preventiva selezione del plasma germinale; dall'altro, il medico Wilhelm Schallmayer, la cui riflessione predilige, invece, non tanto il misticismo ariano, quanto piuttosto la logica tecnocratica e la valutazione costi/benefici. Nella Germania weimariana la contrapposizione fra eugenisti di diversa sensibilità ideologica si traduce in una vera e propria contrapposizione organizzativa, geografica e perfino

terminologica fra una*Eugenik*berlinese, razzialmente neutrale, e una*Rassenhygiene*bavarese, compromessa con gli ambienti dell'antisemitismo e del razzismo*völkisch*, ossia connesso al concetto di popolo (*volk*) inteso come insieme di individui legati ai medesimi costumi, alla stessa lingua e allo stesso sangue. Ai sostenitori, dunque, del mito nordico-ariano si contrappongono eugenisti non razzisti come il gesuita Hermann Muckermann (responsabile del dipartimento di eugenica del Kaiser Wilhelm Institut für Anthropologie, menschliche Erblehre und Eugenik di Berlino), Arthur Ostermann o il socialdemocratico Alfred Grotjahn. Nel 1931, la Deutsche Gesellschaft für Rassenhygiene si fonde con il Deutscher Bund für Volksaufartung (organizzazione nata nel 1926, orientata su posizioni di centro-sinistra) e cambia nome in Deutsche Gesellschaft für Rassenhygiene (Eugenik): l'influenza di Fritz Lenz, Ernst Rüdin e degli eugenisti filoariani non è stata, dunque, mai così debole come pochi anni prima della caduta di Weimar.

L'affermazione politica del nazionalsocialismo nel 1933 individua, pertanto, nei confronti dell'eugenica tedesca, una duplice svolta. In primo luogo, la*Gleichschaltung*(ossia il progetto di nazificazione della Germania) non risparmia ovviamente la Deutsche Gesellschaft, che viene trasformata in organo governativo alla dirette dipendenze del Ministro degli Interni, Wilhelm Frick. In secondo luogo la nazificazione porta evidentemente con sé l'abbandono dell'interpretazione "berlinese" dell'eugenica a favore di una linea apertamente razzista e antisemita: il termine Eugenik viene abolito, mentre Muckermann e Ostermann sono rimossi. Nonostante questi elementi di rottura, non si può tuttavia negare un'effettiva continuità da ricercarsi però non tanto nelle posizioni razziste o antisemite quanto piuttosto nell'affermazione di una logica di gestione razionale e manageriale delle risorse vitali della popolazione, che identifica la potenza della nazione innanzitutto nella sua efficienza biologica, fino a ipotizzare la sterilizzazione e l'eliminazione dei "non adatti". In sostanza, il nazismo conduce alle sue estreme conseguenze una logica biopolitica, che ha attraversato largamente il dibattito ideologico e scientifico della Germania guglielmina e weimariana, presentandosi sotto varie forme: come idea di difesa e di rafforzamento del*Bildungsbürgertum*(la borghesia colta) di fronte all'ascesa della classe operaia; come strumento di sopravvivenza demografica della nazione tedesca dopo le perdite subite nella prima guerra mondiale; come progetto di sfruttamento economico dei*Minderwertigen*(ceti inferiori) e di riduzione dei costi del*welfare state*.

L'esempio più noto di tale continuità è forse rappresentato dalla legalizzazione della sterilizzazione. Il 14 luglio 1933 viene, infatti, approvata la legge per la prevenzione di nuove generazioni affette da malattie ereditarie, che riproponeva un progetto elaborato nel 1932 in Prussia, introducendo tuttavia una significativa novità: l'obbligatorietà (anche dunque in mancanza di consenso volontario) della sterilizzazione di individui disabili, portatori di tare congenite o asociali. Per quanto ispirata al modello statunitense, la legislazione nazista rappresenta una drammatica novità, sia quantitativamente che qualitativamente: secondo le più recenti stime, i cittadini tedeschi sterilizzati sono circa 320-400 mila, la maggior parte nei primi quattro anni di applicazione della legge. Un vero e proprio programma di eutanasia viene messo in opera dal nazismo a partire dalla seconda metà del 1939 fino all'agosto 1941 (causando la morte di 5000 bambini e 70 mila adulti) e anch'esso fondato sull'utilizzazione di una categoria, quella della "vita indegna di essere vissuta", teorizzata, già nel 1920, dal penalista Karl Binding e dal medico Alfred Hoche nel loro*Die Freigabe der Vernichtung lebensunwerten Lebens*. Complessivamente, dall'estensione del programma della sterilizzazione ai bambini tedeschi di colore (i cosiddetti*Rheinlandbastarde*) fino alla successiva attuazione dello sterminio dei nemici

“degenerati” del regime, gli eugenisti, coinvolti tanto direttamente quanto indirettamente, vedono nel Terzo Reich l’occasione a lungo attesa per realizzare sul piano politico il sogno*völkisch*di una nazione potente e biologicamente pura.

Un’eugenica “latina”: il caso dell’Italia

Per quanto riguarda l’Italia, il primo Congresso Internazionale di Eugenica di Londra (1912) può essere interpretato come la miccia che dà fuoco a polveri sino allora inesplose, quantunque esistenti da un ventennio almeno. Pur senza trascurare l’intenso dibattito proto-eugenico degli ultimi decenni dell’Ottocento, solo a partire dal 1912 le molteplici istanze presenti sul campo si coagulano attorno a una parola nuova – eugenica o eugenetica – collegandosi, inoltre, con il movimento internazionale esistente, attraverso la costituzione, nel 1913, del Comitato italiano di studi eugenici. Interpretata come drammatica “selezione al rovescio” o, viceversa, come mezzo di potenziamento biologico della nazione, la prima guerra mondiale porta in dote agli eugenisti un importante insegnamento: il conflitto ha infatti dimostrato la rilevanza dell’“unità di comando” e l’efficacia di una gestione statale diretta, economicamente razionale, delle risorse biologiche della nazione. Sulla scia delle ansie rigeneratrici, delle ambizioni tecnocratiche e delle nuove idee di “politica” e di “medicina sociale”, che accompagnano la crisi degli ultimi governi liberali e la progressiva ascesa del fascismo, il dopoguerra italiano vede la prepotente affermazione del “paradigma eugenetico”, inteso come subordinazione della libertà del singolo di fronte al superiore interesse collettivo alla “difesa della società e della razza”. Tale concezione tecnocratica e manageriale della popolazione affascina, in questo periodo, un mondo politico trasversale tanto di destra quanto di sinistra, dal nazionalismo al riformismo socialista. È in questi anni che l’eugenica italiana si istituzionalizza, dibattendo intensamente i suoi temi fondamentali:*birth control*, certificato prematrimoniale, sterilizzazione, igiene mentale. La svolta natalista del 1927, inaugurata dal mussoliniano discorso dell’Ascensione, segna l’inizio di una nuova fase, caratterizzata principalmente da due aspetti. Il primo, di natura politica, è individuabile nella saldatura che si produce tra regime fascista e Chiesa cattolica attraverso l’adozione di un’eugenica “quantitativa”, interessata alla tutela della maternità e alla prolificità delle famiglie piuttosto che alle utopie “qualitative” perseguite dal modello eugenico nordico (anglosassone, scandinavo e germanico).

Il secondo aspetto, di carattere ideologico, consiste, invece, nella progressiva affermazione di un paradigma teorico i cui pilastri – la demografia “strategica” di Corrado Gini e la biotipologia costituzionalistica di Nicola Pende – sorreggono un edificio sociobiologico, finalizzato tanto al controllo biopolitico dell’individuo (Pende) quanto all’espansionismo demografico della nazione (Gini). È sull’efficacia di questa sintesi fra natalismo e gestione “tayloristica” della popolazione che si fondano l’originalità e il successo internazionale dell’eugenica italiana: da un asse Italia-Francia nascerà, infatti, nel 1935, la Federazione Latina delle Società di Eugenica, polemicamente contrapposta all’International Federation of Eugenic Organizations (IFEO), organo nato nel 1925 dalla trasformazione dell’International Commission of Eugenics.

Con il 1938, il rapporto fra eugenica e razzismo – presente anche se non dominante negli anni precedenti – conosce un significativo salto di qualità. I razzismi del fascismo si appropriano, infatti, del binomio galtoniano nature/nurture e, a partire da differenti valutazioni del ruolo esercitato dalle influenze ambientali ed ereditarie sui caratteri della “razza”, sviluppano argomentazioni “scientifiche” e proposizioni politiche conflittuali: da

un lato, il razzismo biologico, che ha il suo organo principale nella rivista “La difesa della razza”, propone un’eugenica “mendeliana” ereditarista, da cui proviene l’adesione alla via germanica, scandinava e nordamericana delle sterilizzazioni e della certificazione prematrimoniale obbligatoria; dall’altro lato, il razzismo nazionalista predilige, invece, un’eugenica “lamarckiana” o ambientalista, ostile al modello nordico e concepita sostanzialmente come un prolungamento e un approfondimento del più ampio progetto di “bonifica” e di potenziamento demografico della nazione avviato anni prima dal regime. Due impostazioni ideologiche contrapposte, dunque, che tuttavia spesso convergono in un comune discorso razzizzante, che ha come obiettivo la lotta contro il meticciato e contro l’ebreo.

La fine della guerra e la scoperta delle tragiche conseguenze del razzismo nazionalsocialista non segnano il tramonto definitivo dell’eugenica. Nel contesto italiano, se, da un lato, la nascente genetica – guidata dalle figure di Giuseppe Montalenti, Claudio Barigozzi e Adriano Buzzati-Traverso – rompe esplicitamente i ponti con i sogni galtoniani, dall’altro elementi significativi di continuità si evidenziano sia nei legami fra l’eugenica italiana – ancora una volta capeggiata da Corrado Gini – e il “razzismo scientifico” nordamericano, sia nella permanenza di modelli di schedatura biologica di antica matrice fascista, come quello scandalosamente adottato da Luigi Gedda – figura di primo piano dell’eugenica cattolica del secondo dopoguerra – in occasione delle Olimpiadi di Roma del 1960.

Bibliografia

Dalla medicina sperimentale alla medicina personalizzata: Ottocento e Novecento

Dall'anatomia patologica alla patologia cellulare e molecolare: l'evoluzione scientifica della patologia

Corbellini G., *Breve storia delle idee di salute e malattia*, Carocci, Roma, 2004.
Grmek M. (a cura di), *Storia del pensiero medico occidentale. Dall'età romantica alla medicina moderna*, Bari-Roma, Laterza, 1998.
Long E., *Selected Readings in Pathology*, Springfield, Thomas, 1961.
Majno G., Joris I., Cells, Tissues and Disease, Cambridge (Mass.), Blackwell Science, 1996.

Dalla chimica biologica alla biochimica, alla biologia molecolare

Corbellini G., *Le grammatiche del vivente. Storia della biologia e della medicina molecolare*, Bari-Roma, Laterza, 1999.

Dalla teoria cellulare alla biologia cellulare

Harris H., *The Birth of the Cell*, Yale University Press, New Haven, CT, 1999.

Le cause invisibili diventano visibili: parassiti, microbi, virus e prioni

Brook T.D., *Milestones in microbiology*, American Society of Microbiology Press, Washington, 1999.
Beck R.W., *A Chronology of microbiology in historical context*, American Society of Microbiology Press, Washington, 2000.

Malaria, malariologia e genetica umana in Italia: una storia virtuosa

Corbellini G., Merzagora L., *La malaria in Italia. Tra passato e presente*, Sapienza Università di Roma, 1998.
Snowden F., *La conquista della malaria*, Torino, Einaudi, 2008.

La chirurgia nell'età della medicina sperimentale

Schlich T., *The Origins of Organ Transplantation. Surgery and Laboratory Science, 1880-1930*, Rochester, University of Rochester Press, 2010.

Dall'immunità al sistema immunitario

Corbellini G. (a cura di), *L'evoluzione del pensiero immunologico*, Torino, Bollati Boringhieri, 1990.
Silverstein A., *A history of immunology*, San Diego, Elsevier-Academic Press, 2009.

Breve storia della vaccinologia

Plotkin S.A., *History of vaccine development*, New York, Springer Verlag, 2011.

L'endocrinologia

Medvei V.C., *The history of clinical endocrinology: A comprehensive account of endocrinology from earliest times to the present day*, New York, Taylor & Francis, 1993.

Natura e terapie del cancro

Corbellini G., Preti C., *The evolution of the biomedical paradigm in oncology: implications for cancer therapy*. Adv Exp Med Biol., 2008.
Mukherjee S., *The Emperor of All Maladies: A Biography of Cancer*, New York, Scribner, 2010

[ed.it. *L'imperatore del male*, Vicenza, Neri Pozza, 2011].

Dalla neurologia alla neurobiologia, alle neuroscienze
Finger S., *Origins of neuroscience: a history of explorations into brain function*, New York, Oxford University Press, 2001.
Finger S., Boller F., Tyler K.L., *History of neurology*, Elsevier, New York, 2009.

La psichiatria
Postel J., Quetel C. (a cura di), *Nouvelle histoire de la psychiatrie*, Paris, Dunod, 2004.
Missa J.N., *Naissance de la psychiatrie biologique. Histoire des traitements des maladies mentales au XXe siècle*, Paris, Presses Universitaires de France, 2006.

L'epidemiologia
Morabia A. (a cura di), *A History of Epidemiologic Methods and Concepts*, Basel, Birkhäser Verlag, 2004.

L'evoluzione delle tecniche diagnostiche in medicina
Hutin J.-F., *L'examen clinique à travers l'histoire*, Paris, Glyphe Editions, 2007.

Le terapie mediche: sulfamidici e antibiotici
Parascandola J., *History of Antibiotics: A Symposium, American Institute of the History of Pharmacy*, Madison (Wis), American Istitute of Pharmacy, 1980.

Dai trapianti alla medicina rigenerativa
Hakim N.S., Papalois V. E. (a cura di), *History of organ transplantation*, London, Imperial College Press, 2003.
Park A., *The stem cell hope. How stem cell medicine can change our lives*, New York, Hudson Street Press, 2011.

Le applicazioni mediche della genetica
Harper P.B., *A short history of medical genetics*, Oxford University Press, 2008.
Edelstein M.L., Abedi M.R., Wixon J., Edelstein R.M., *Gene therapy clinical trials worldwide 1989-2004 - an overview*, "Journal of Gene Medicine", 2004.

La medicina riproduttiva
Flamigni C., *La Procreazione Assistita - Fertilità e sterilità tra medicina e considerazioni bioetiche*, Bologna, Il Mulino, 2011.

I metodi di sviluppo dei farmaci e l'evoluzione dell'industria farmaceutica
Sneader W., *Drug Discovery: A History*, West Sussex (England), John Wiley and Sons, 2005.

La lotta contro il dolore e l'evoluzione dell'anestesiologia
Diz J.C., Franco A., Bacon D.R., Rupreht J., Alvarez J. (a cura di), *The History of Anesthesia*, London, Elsevier Health Science, 2001.

Psicofarmacologia, psicofarmaci e tossicodipendenze
Spiegel R., *The History of Psychopharmacology, in Psychopharmacology: An Introduction*, Fourth Edition, London, John Wiley & Sons, 2005.

L'eugenica
Kevles D., *In the name of eugenics: Genetics and the uses of the human heredity*, Cambridge

(Mass), Harvard University Press, 1998.
Cassata F., *Molti, sani e forti. L'eugenetica in Italia*, Torino, Bollati Boringhieri, 2006.

Percorsi tematici: religione, filosofia, etica, storia e società

La religione come medicina naturale

di Gilberto Corbellini

È solo da 150 anni, da quando cioè la medicina è diventata scientifica, che i medici dispongono della capacità di concepire cure efficaci da prescrivere e solo da cinquant'anni i pazienti e la società possono verificare l'affidabilità di questi professionisti. Eppure, i medici esistevano da prima della medicina scientifica: erano consultati e prescrivevano trattamenti, godevano di ampia fiducia, nonostante le loro teorie e pratiche fossero assai meno avanzate e strutturate di quelle odierne, anche quando non disponevano di conoscenze e metodi per spiegare le malattie e curarle. Il fatto che i medici operassero con successo in fasi molto primitive della scienza medica, può avere qualcosa a che vedere con una singolare caratteristica della percezione sociale delle medicina: pur essendo oggi possibile distinguere le conoscenze e le pratiche mediche valide o efficaci da quelle che non lo sono, una parte consistente della popolazione si rivolge a figure di guaritori che fanno riferimento a saperi non scientifici e utilizzano trattamenti privi di efficacia. Il medico così come lo conosciamo è il risultato di un'evoluzione culturale, che risponde a istanze biologiche create dall'esistenza delle malattie, cioè alterazioni funzionali che causano sofferenze e mettono a rischio la vita.

La spiegazione che giudica il ricorso alle medicine cosiddette non convenzionali (o alternative) frutto di ignoranza o irrazionalità andrebbe consegnata al magazzino delle ingenuità, nel senso che chi si rivolge ai guaritori lo fa cercando precisamente quel tipo di pratica, peraltro, più spesso di quanto si creda, sulla base di un elevato livello di istruzione; quindi, l'ignoranza non può essere invocata come spiegazione di questo comportamento, se non come presa di distanza dai metodi delle scienze empiriche, giudicati riduttivi e quindi a priori sbagliati. Per ciò che riguarda l'irrazionalità, si tratta di una nozione che ha ormai perso di valore esplicativo, dopo che la neuropsicologia cognitiva ha dimostrato come la razionalità delle scelte non esista in natura e non sia in concreto realizzabile (forse anche non auspicabile). Del resto, quelli che giudichiamo comportamenti irrazionali sono istruiti da meccanismi neurali selezionati nel corso di centinaia di migliaia di anni, e se noi siamo qui è perché le modalità decisionali dei nostri antenati hanno consentito loro di sopravvivere negli ambienti della savana pleistocenica e successivamente in tutte le situazioni ecologiche che sono riusciti a colonizzare.

Proviamo allora a identificare quali fattori comportamentali, se vogliamo psicologici, sono in gioco nei rapporti tra gli uomini e le pratiche di cura in generale, in modo da ipotizzare quali siano state le origini culturali della medicina, ovvero della relazione tra paziente e medico. Dai numerosissimi studi antropologici, psicologici e neurobiologici dedicati a caratterizzare le pressioni selettive che hanno plasmato i tratti comportamentali della nostra specie comincia a emergere il quadro che tratteggiamo di seguito.

La religione come medicina naturale

Le origini più antiche della medicina, che sono evolutive in senso biologico prima ancora che culturale, si trovano probabilmente nei processi cooperativi che si manifestano tra individui della stessa specie, in particolare nell'attenzione e nell'aiuto a individui sofferenti e bisognosi di cura; ciò rappresenta un tratto comportamentale vantaggioso in funzione della coesione dei gruppi sociali di cacciatori-raccoglitori, cioè del tipo di struttura

sociale prevalente tra i nostri antenati nel corso dei circa 2400 millenni durante cui si è svolta l'evoluzione del genere*Homo*.

Le malattie dei nostri antenati cacciatori-raccoglitori rappresentano esperienze di dolore e sofferenza psicologica che durano a lungo, date le cause prevalenti di malattia nelle società del Paleolitico: traumi da incidenti e violenza, stress, infezioni croniche, osteoartriti e malformazioni congenite. Via via che le funzioni cognitive dei nostri antenati diventano più complesse, e in particolare dopo che tra 100 e 50 mila anni fa le capacità linguistiche si fissano definitivamente dal punto di vista evolutivo, le esperienze delle malattie e le relative conseguenze diventano contenuti di una riflessione consapevole e di una esplicita ricerca causale: che cosa causa il dolore che provo? Cosa posso fare per eliminarlo? Perché si muore? Cosa ne è di me, dopo la morte? Grazie allo sviluppo delle forme superiori di coscienza, queste prime domande si approfondiscono: perché proprio io? Ho fatto qualcosa per meritarmi questo? E, finalmente, la domanda: c'è qualcuno che può aiutarmi?

A fronte di queste istanze è plausibile immaginare che individui con caratteristiche particolari, cioè disponibili ad aiutare le persone sofferenti e più deboli, e magari capaci di conquistare la loro fiducia mostrandosi in grado di comunicare con un mondo invisibile, cioè soprannaturale, dove si ritiene debbano trovarsi le cause della sofferenza, siano stati vantaggiosi per la sopravvivenza del gruppo. Quindi, un processo di selezione di gruppo avrebbe fatto prevalere le comunità di cacciatori-raccoglitori dotate di figure quali gli sciamani. Non è questa la sede per provare a ricostruire i dettagli di un articolato processo evolutivo, ma le forme e i contenuti della relazione tra lo sciamano e la persona malata sono state individuate come le prime forme di cura, dotate peraltro di una relativa efficacia. La più recente letteratura neurobiologica sulle basi fisiologiche degli effetti placebo dimostra, infatti, che tutte le diverse fasi dell'esperienza e della gestione cooperativa della malattia sono caratterizzate da processi neurologici che modulano l'esperienza del dolore, e quindi la capacità di autocura della persona malata. Diverse ricerche antropologiche mostrano, inoltre, come dagli sciamani, che sono allo stesso tempo figure religiose e guaritori, con l'avvento dell'agricoltura si siano differenziati socialmente i sacerdoti e i guaritori, che diventano figure distinte.

Si può a questo punto ipotizzare che la religiosità, che si basa sia sulla predisposizione a credere in entità e forze soprannaturali, sia sulla possibilità biologica di esperienze di trascendenza causate da specifici cambiamenti a livello di strutture e reti nervose, costituisca un tratto umano selezionatosi per contribuire agli effetti placebo. In altre parole, le religioni sarebbero forme di medicina naturale.

A favore di questa ipotesi si possono citare alcuni dati: le comunità religiose manifestano meno problemi sanitari di quelle secolari; le persone religiose, quelle cioè che praticano attivamente e non sono meramente credenti, sono meno a rischio per particolari malattie, soprattutto collegate a comportamenti ansiosi e di abuso; e, infine, attraverso le pratiche religiose è concretamente possibile ottenere un miglior controllo del dolore. Per quanto riguarda le modalità attraverso cui religione e cura della salute o controllo sulle malattie si sono intrecciate, non solo nel corso della preistoria culturale della nostra specie, si può far riferimento a diversi studi condotti in ambito antropologico, di neuropsicologia cognitiva e di storia del mito.

L'evoluzione delle "cure" religiose

Per quanto riguarda le prove antropologiche e storico-culturali, si può dire che nelle culture di tipo magico e animistico, in cui domina la credenza in forze immateriali che pervadono la natura, in entità spirituali indipendenti dal corpo e in grado di sopravvivergli, nonché in un mondo in cui ogni oggetto o fenomeno è animato e può rappresentare una minaccia o una trappola, le malattie appaiono dovute all'influenza negativa di forze occulte. Gli spiriti possono essere, per loro natura, malvagi, o andare in collera per azioni o mancanze da parte dell'uomo, che trasgredisce a qualche divieto. Le malattie vengono inviate o provocate per vendicarsi o punire. La malattia, quindi, è, probabilmente, dapprima concettualizzata come un fenomeno di possessione; all'anima, reificazione dell'illusione che qualcosa rende il corpo in grado di agire e che questa entità coincide con l'essenza dell'individuo, si sovrappone o si sostituisce qualcosa di estraneo, che prende il controllo sul corpo per indebolirlo o consumarlo. Per guarire si deve così ricorrere allo sciamano, che identifica lo spirito malefico che corrompe la forza vitale attraverso appropriati cerimoniali, spesso collettivi, in cui il guaritore si produce in stati di trance assumendo allucinogeni e/o danzando. Una volta diagnosticata la causa, con l'aiuto di amuleti e talismani egli cerca di liberare il malato dalla possessione, trasferendo ad esempio l'agente occulto in un oggetto o in un animale.

Il sentimento che associa una colpa personale all'eziologia trascendente della malattia sarebbe un passaggio successivo che, di fatto, introduce una giustificazione per l'aggressione esterna, inserendo la malattia nella trama di una responsabilità morale. La malattia diventa punizione o castigo per aver oltraggiato una divinità; al malato, per riparare la colpa e recuperare la salute, sono richieste la confessione del peccato e un'offerta espiatoria. Se l'operazione non funziona si può chiamare in causa un'impurità del sofferente.

Tradizionalmente, la ricostruzione delle origini religiose della concettualizzazione della malattia assume che le strutture cognitive del pensiero religioso e le sue manifestazioni socio-culturali siano in qualche modo date, e che la malattia si inserisca come un elemento tra gli altri della stessa esperienza concreta che la religione elabora culturalmente. Ma l'intreccio fra malattia e religione è più profondo e interessa le origini stesse della mentalità religiosa. Anche oggi che la medicina ha cancellato ogni mistero sulle origini delle malattie, la religione mantiene, infatti, rapporti molto stretti con gli stati di sofferenza. Una tesi condivisa da chi ha studiato le basi cognitive della religione è che la formazione delle credenze religiose corrisponda alle strategie più generali di costruzione di relazioni causali, per esempio attraverso l'assunzione di cause animate per spiegare eventi inattesi. La malattia è, infatti, il principale evento stressante costantemente collegato alle credenze religiose ed è la conseguenza normalmente temuta per una trasgressione o per non aver dato ascolto a una prescrizione divina. Le malattie sono costantemente presenti nelle narrazioni che esprimono la struttura della causalità intesa come colpa, che la diagnosi trascendentale di un sacerdote identifica quale origine di una situazione disastrosa o di una catastrofe naturale. Trattandosi di un universale della mente umana, è "naturale" ritrovarne il funzionamento anche nelle società più moderne.

Poiché la spiegazione evoluzionistica dell'adattamento biologico prevede che non sia mai esistita né mai esisterà un'armonia completa tra la specie umana e il suo ambiente, per cui gli uomini hanno sempre dovuto (e sempre dovranno) far fronte a sofferenze e a minacce dovute a eventi patologici, è plausibile ipotizzare che la malattia abbia svolto un ruolo importante nella strutturazione delle basi cognitive del pensiero religioso. La categorizzazione della malattia, in quanto evento minaccioso, potrebbe aver contribuito a

modellare, insieme ad altre pressioni selettive, il meccanismo originario di imputazione causale di tipo religioso utilizzato dalla mente umana per dare senso all'esperienza, dando origine anche ai culti e prefigurando un ruolo specifico per figure specializzate nel riconoscimento dei nessi di responsabilità in grado di spiegare la presenza di una minaccia e suggerire le azioni utili per eliminarla. Alcuni studiosi delle basi neurocognitive della religiosità hanno ipotizzato che l'esigenza di una "teologia" sia dovuta al funzionamento di un "operatore causale" presente nel cervello, che cerca spiegazioni per ogni genere di fenomeno. Il potenziale praticamente infinito dell'attività cosciente e la selezione delle spiegazioni operata dall'esperienza avrebbero quindi dato luogo alla filosofia e poi alla scienza generale.

Le basi neurocomportamentali tra malattia e religiosità

Le strategie esplicative e le azioni che vengono messe in atto per rispondere alla minaccia rappresentata dalla malattia oscillano tradizionalmente tra l'imputazione di una responsabilità personale e il riconoscimento di una condizione di impurità. Lo storico e filologo Walter Burkert ritiene che all'origine di tali reazioni al male e alle difficoltà vi sia una forma di risposta elementare alla sensazione di essere presi in trappola e il tentativo di ricercare le cause e un senso di quello che sta accadendo. Bukert fa notare che l'esperienza di sentirsi intrappolati e di cercare di liberarsi è fondamentalmente un'esperienza biologica. Si tratta della sensazione piuttosto frequente di avvertire il bisogno di fuggire da una situazione di pericolo che genera ansia, che comporta in modo quasi automatico la messa in atto di vari programmi d'azione selezionati evolutivamente per reagire. Mentre gli animali procedono individuando le cause immediate del male, l'uomo è in grado di elaborare un'enorme quantità di possibili spiegazioni, costruendo relazioni tra una molteplicità di elementi che possono aiutare a definire la causa del male e attribuire senso all'esperienza. La fretta di trovare risposte per alleviare l'ansia, l'eccitamento e la paura per l'aggressione persistente rendono accettabile qualsiasi tipo di soluzione nella speranza di liberarsi dall'impedimento. Anche le malattie spesso costitutiscono degli impedimenti.

Nelle invocazioni alle divinità si chiede frequentemente di essere "liberati" dai mali o si ringrazia per l'avvenuta liberazione. Nelle religioni cosiddette primitive, l'esperienza di sentirsi imprigionati viene attribuita a un agente soprannaturale, a un'entità che aggredisce improvvisamente apparendo per magia da un mondo tenebroso, che possiede e manipola in senso malefico l'esistenza della persona, entità che può essere scacciata solo con rituali magici e incantesimi appropriati. Un altro tratto praticamente universale è la tendenza ad addossare tutta la colpa a un individuo, con la conseguenza di creare un capro espiatorio. I mediatori (sciamani e sacerdoti) sfruttano il bisogno di trovare rapidamente una spiegazione accettabile per eliminare l'ansia. Essi servono perché la causa del male è nascosta. Se si tratta di un peccato, essa può essere sconosciuta a chi l'ha commesso. Per chi media, si tratta di una grande opportunità per guadagnare influenza e potere. Nelle religioni, le pestilenze e le carestie sono normalmente all'origine dei culti e i mediatori (sciamani, oracoli o sacerdoti) stabiliscono la colpa risalendo generalmente all'infrazione di un divieto religioso, all'omissione di un sacrificio o alla violazione di una norma sacra. La narrazione dell'epidemia con cui si apre l'*Iliade*è una tipica storia che collega la malattia alla responsabilità o colpa riferita a una persona o a un'azione, come punto di partenza per affrontare e rimediare a una situazione catastrofica. La struttura del racconto omerico si ritrova in diverse altre narrazioni mitologiche e ricorre in atteggiamenti mentali tuttora operanti.

L’altro schema causale messo in atto di fronte a una situazione minacciosa, e che rappresenta un’ulteriore indicazione del fatto che l’esperienza religiosa abbia la funzione di ridurre il rischio per la sopravvivenza, si richiama alla coppia concettuale impurità/purificazione. La paura di essere impuri e i rituali di purificazione sono presenti nella maggior parte delle forme di religione, soprattutto in quelle primitive. Le basi biologiche di tale atteggiamento rispondono alla necessità per tutti gli animali superiori di tenersi puliti, in quanto lo sporco può disturbare il normale funzionamento dell’organismo, e quindi deve essere rimosso anche se tende a ri-depositarsi. L’idea di un’impurità dà significato a una condizione di disagio e predispone alla sua eliminazione. L’impurità può essere intesa come qualcosa di contagioso e in questo modo si giustifica ulteriormente l’adozione di misure rituali per ottenere la separazione di cose che si sono mescolate (infatti, il termine grecomiasmaindica originariamente proprio l’effetto della mescolanza impropria – per esempio di colori – a cui consegue la contaminazione).

Un’ipotesi naturalistica che collega la religione alla malattia vede l’origine dei riti nell’evoluzione di moduli o “strutture neurognostiche” cerebrali specializzate in comportamenti spontanei, inclusi quelli compulsivo-ossessivi, che riducono i rischi di contaminazioni e gli effetti immunosoppressori dello stress. I rituali magici e le ossessioni personali condividono principi simili, caratteristici del pensiero magico: gli elementi o le sostanze pericolose sono invisibili, qualsiasi contatto (toccare, baciare, ingerire) con determinate sostanze è pericoloso e, infine, la quantità di sostanza è irrilevante (per esempio, anche una goccia di saliva di una persona malata può essere pericolosa). E molte situazioni a cui si applicano questi principi includono sorgenti di patogeni e tossine: sporcizia, feci, insetti, organismi malati o in decomposizione. In tal senso, i pensieri magici possono essere un’estensione di inferenze riguardanti il contagio. La salienza di un particolare spettro di temi rituali che hanno a che fare con pericoli nascosti e contatti nocivi, e la tendenza a derivare sequenze rigide ed emotivamente vivide di azioni compulsive da questi temi, potrebbero essere dei sottoprodotti culturali di una funzione neurale, che quando non si svolge correttamente dà luogo ai disturbi OCD (ossessivo-compulsivi). La patologia degli OCD, che è più frequente nelle persone religiose, risulta peraltro collegata a un aumento significativo dell’attività nel nucleo caudato in risposta a stimoli percepiti come pericolosi.

In conclusione, la concettualizzazione prescientifica della malattia rientrerebbe nel funzionamento di un programma cognitivo dinamico operante nelle diverse civiltà ed epoche, riguardante quella che Burkert ha definito “la causalità del male”. Questo programma chiama in causa forze invisibili, che vengono riconosciute attraverso una “diagnosi trascendente”, che ha lo scopo di istituire e riprodurre un cerimoniale religioso per rimediare a un’incertezza che produce ansia e paura in quanto minaccia la sopravvivenza, ovvero per ricostituire una condizione di normalità. Stabilendo legami di colpa, conseguenza e rimedio, viene creato un contesto di senso e realizzato un cosmo di relazioni in cui le persone possono vivere in salute e tranquillità. Il vantaggio adattivo di postulare e accettare un*surplus*di significati nel mondo contrasta con le modalità di spiegazione delle scienze empiriche, nel senso che non si tratta di speculazioni disinteressate, ma di reazioni alle condizioni di intrappolamento e della lotta per liberarsene, ricercando l’origine del male o desiderando trovare qualche risposta alla domanda “perché?”. In un simile contesto, l’invenzione della colpa è una spiegazione, così come lo è un’impurità non evidente. I rituali escogitati in queste occasioni possono anche apparire inappropriati o superstiziosi. In realtà hanno un senso, in quanto servono a costruire e ricostruire mondi di significati che possono spesso rivelarsi efficaci sul piano del

controllo dell'ansia e della paura. E, forse, anche a ridurre concretamente, benché inconsapevolmente, gli effetti immunosoppressori dello stress e qualche fattore di rischio ambientale per la salute.

Epistemologia della medicina

di Gilberto Corbellini

Lo statuto epistemologico della medicina

Lo storico e filosofo francese George Canguilhem (1988) ha proposto una definizione della medicina che ne riconosce la problematica natura epistemologica, in quanto sapere il cui scopo primario è prendersi cura dei problemi di salute del singolo malato o di una popolazione, ma che per conseguire con maggiore efficacia questo obbiettivo, a partire da un certo momento della sua storia, cerca di accrescere il proprio grado di scientificità ricorrendo a conoscenze e metodologie di ricerca di base che, per definizione, non sono interessate alla singola persona o ai problemi di una particolare comunità umana, bensì a fornire spiegazioni dei fenomeni patologici e clinici di portata generale. La medicina è, per Canguilhem,*une science appliquée ou une somme évolutive de sciences appliquées*(1988, p. 24), dove l'enfasi va posta sul termine "scienza", in quanto l'applicazione del metodo sperimentale e delle conoscenze scientifiche alla medicina ha prodotto storicamente nuove scienze di base, come l'immunologia alla fine dell'Ottocento, ma anche l'endocrinologia e la farmacologia, mentre la ricerca di rimedi per le malattie, attraverso l'applicazione delle scienze di base, è "una sperimentazione autentica".

Altri filosofi considerano invece i contenuti scientifici del sapere medico poco rilevanti per capire la natura della medicina come pratica di guarigione: mettere tra parentesi la persona malata, dal loro punto di vista, significa negare la ragione per cui la medicina esiste. Ponendo l'accento sul carattere sociale della medicina, sul ruolo dei valori nelle scelte mediche e assumendo l'irriducibilità di questi aspetti della medicina alla biologia si ottiene la tesi, abbastanza diffusa, che la medicina non è una scienza (Munson, 1981).

Il filosofo della scienza Kenneth Schaffner (1992) riconosce la possibilità di ricondurre le prestazioni cognitive e le componenti etico-sociali del comportamento umano a funzioni comportamentali, un percorso per la filosofia della medicina che dovrebbe consentire di superare gli argomenti a sostegno del carattere non scientifico della medicina. La sua strategia è di accogliere in prima istanza il modello biopsicosociale della medicina, proposto da George Engel nel 1977 e che mette in rilievo l'esistenza di livelli causali psicologici e sociali accanto a quelli definiti dalle scienze naturali nella determinazione dei fatti medici. Per sostenere, però, che l'articolazione ontologica ed epistemologica dei processi causali di cui tratta la medicina non esclude che le concettualizzazioni ai livelli più elevati di complessità, come gli aspetti psicologici o le valutazioni etiche, siano riconducibili a processi che avvengono nel cervello umano.

È vero che al livello dell'esperienza clinica, che porta a conoscere e affrontare la malattia nel singolo paziente, opera un tipo di epistemologia, diverso rispetto a quello che fa funzionare la costruzione della conoscenza della malattia come fenomeno biologico. Di fatto, nella sfera della conoscenza di base, la logica prevalente a livello dei rapporti tra le discipline fondamentali della medicina è quella della interconnessione tra argomenti che si "sommano" grazie all'apporto dei diversi domini di studio per produrre "un edificio teorico coerente". Al contrario, a livello clinico, il confronto tra gli argomenti che concorrono alla conoscenza della malattia nel singolo paziente avviene per "competizione", nel senso che le conoscenze di base sono normalmente antagonizzate dalle altre dimensioni che

condizionano le scelte cliniche, come l'esperienza personale del paziente, i rapporti sociali, i fattori economici e i valori morali. Anche se guidati da logiche diverse, i due livelli di conoscenza hanno tra loro lo stesso rapporto che sussiste tra un organo e l'organismo, con la conoscenza biomedica che è parte essenziale della conoscenza clinica, la quale ne definisce la funzione.

Storicamente, la riflessione medica e la pratica della medicina sono state guidate da tre diversi approcci, succedutisi a partire dalla svolta naturalistica imposta dalla tradizione ippocratica. Molto schematicamente, si può dire che da Ippocrate fino agli inizi del Novecento, i medici hanno fatto prevalentemente riferimento, ovviamente con alti e bassi, a un paradigma di tipo clinico. Le conoscenze mediche venivano elaborate a partire dall'osservazione diretta o, dopo la svolta anatomo-clinica di fine Settecento, dall'esame indiretto del malato, allo scopo di raccogliere segni e sintomi utili a elaborare un concetto clinico della malattia. Il grande successo di questo approccio si è avuto con la diffusione nel Settecento dei sistemi di classificazione nosologici, che hanno adottato un concetto della malattia come entità clinica definita dall'insieme dei caratteri osservabili e utilizzabili, attraverso un riconoscimento della loro configurazione specifica, per la diagnosi a livello del singolo paziente. Un aspetto della tradizione clinica da sottolineare, in quanto evidenzia un fatto che avrebbe trovato spiegazione solo con l'avvento della genetica medica, è l'insistenza sulla particolarità o singolarità che l'entità clinica assume nelle sue manifestazioni a livello del singolo paziente, e il tentativo di spiegare tale individualità ricorrendo al concetto di diatesi, ovvero assumendo l'influenza della costituzione ereditaria.

A metà Ottocento, la medicina è andata incontro a una nuova e radicale rivoluzione, resa possibile da nuovi strumenti di indagine, come microscopi costruiti secondo una tecnologia che risolveva le aberrazioni ottiche e cromatiche, e da nuove teorie sull'organizzazione della materia vivente, come la teoria cellulare: nasceva la medicina sperimentale in senso contemporaneo. I nuovi approcci che si possono chiamare in modo più appropriato biosperimentali, caratterizzano le indagini che vanno alla ricerca dell'eziopatogenesi delle malattie e cercano di concepire e dimostrare l'azione di un farmaco o di un trattamento; ovvero valorizzano, nel solco del programma della medicina scientifica enunciato da Claude Bernard (1865), l'indagine condotta in laboratorio su modelli sperimentali per identificare i devastanti, esterni o interni, intesi come cause immediate o prossime della malattia in quanto tale, ovvero per individuare sul piano applicativo l'obbiettivo del trattamento o della prevenzione della malattia a livello della causa prossima o di un meccanismo eziologico e patogenetico definito. La tradizione biosperimentale è concentrata sulla malattia, spiegata in termini di processi fisiologici deviati rispetto al loro funzionamento tipico. Inoltre, è prevalentemente ispirata da una strategia riduzionistica, quantomeno sul piano metodologico, privilegiando una strategia analitica per determinare le proprietà e i nessi causali in gioco. In questa prospettiva, che assegna alle scienze di base il ruolo guida nella medicina, il medico che fa una diagnosi clinica procederebbe elaborando delle ipotesi diagnostiche a partire dai dati clinici e dalle sue conoscenze fisiopatologiche, mettendo quindi alla prova le ipotesi, come fa lo scienziato per scoprire leggi o trovare spiegazioni scientifiche, fino a trovare e spiegare la malattia di cui soffre il paziente.

Nella seconda metà del Novecento, a fronte della crescente prevalenza delle malattie cronico-degenerative che sono multifattoriali e quindi difficili da affrontare sul piano conoscitivo e pratico utilizzando dei modelli sperimentali, si afferma, parallelamente a

quello biosperimentale, un approccio clinico-epidemiologico che utilizza i metodi statistici per inferire prove direttamente dalle osservazioni. Gli approcci statistici o epidemiologici in medicina risalgono, per quanto riguarda le origini storiche, alla prima metà dell'Ottocento, e sono stati rilanciati nel Novecento a partire dalle critiche metodologiche dei biometristi all'epistemologia del metodo sperimentale. La loro diffusione sistematica è avvenuta, comunque, dopo la seconda guerra mondiale, con l'introduzione dei trial clinici per valutare l'efficacia dei farmaci e lo sviluppo di studi e metodologie in grado di stabilire un'associazione tra stati patologici e ipotetici fattori di rischio ambientali, ovvero di fornire una base obiettiva per le decisioni cliniche. Per definizione, questi approcci non si interessano dei meccanismi funzionali che producono a livello immediato la fenomenologia medico-sanitaria osservata, e più che sulla malattia pongono l'attenzione sulla salute: lo scopo degli studi epidemiologici non è la spiegazione della malattia, quanto piuttosto l'identificazione di correlazioni tra fattori di rischio e malattie per sviluppare sistemi di prevenzione e promuovere la salute. In tal senso, sono stati applicati anche alla caratterizzazione dei determinanti sociali, economici e politici della salute e delle malattie. Gli approcci epidemiologici alla sanità pubblica si sono progressivamente riconosciuti in una "teoria sociale della medicina", nel senso che hanno consentito l'identificazione a livello quantitativo dei determinanti sociali ed economici delle malattie, e di conseguenza anche una politicizzazione in chiave ideologica del dibattito sulle strategie sanitarie da privilegiare, in termini di enfasi sui diversi fattori di rischio, al fine della prevenzione.

Una prova del fatto che la medicina è oggi caratterizzata, per quanto riguarda le sue basi scientifiche, da due diverse filosofie della conoscenza medica emerge abbastanza chiaramente dal dibatto in corso sul significato dell'*evidence based medicine*(Ebm). L'Ebm, ovvero la medicina basata sulle prove di efficacia, che nell'ultimo decennio è stata proposta come un nuovo "paradigma", fa riferimento alla filosofia degli approcci epidemiologici (Evidence-based Medicine Working Group, 1992), e assume come metodologia fondamentale per le scelte mediche le prove empiriche ricavate dai*trials*clinici e dalle metanalisi. Rispetto al "vecchio" paradigma, che considerava sufficiente per un buon esercizio della pratica medica l'esperienza personale del medico e la conoscenza della fisiopatologia applicata ai problemi clinici, l'Ebm ritiene necessaria anche la standardizzazione delle scelte sulla base di uno sforzo metodologico volto a rendere riproducibili le osservazioni e, soprattutto, non considera né necessarie né sufficienti le conoscenze fisiopatologiche per avere indicazioni da seguire nella pratica clinica. Chi ritiene, invece, che la medicina debba anche spiegare le malattie facendo riferimento a meccanismi biologici, ma anche chi assegna alla statistica solo una funzione strumentale, si sta chiedendo se l'Ebm non stia determinando una deformazione dell'epistemologia medica. Nel senso che i*trials*clinici e le modalità inferenziali utilizzate dall'epidemiologia clinica non possono essere considerati lo standard operativo per la medicina. A parte i problemi pratici, riguardanti la capacità dei medici di capire la validità e utilizzare i risultati degli studi clinici sperimentali, la metodologia statistica che oggi prevale in medicina sta diffondendo un'idea sbagliata del ragionamento scientifico: cioè che la spiegazione biomedica sia riducibile a una correlazione statisticamente significativa indipendentemente dal fatto che il risultato operi una selezione tra ipotesi esplicative alternative.

La spiegazione causale in medicina

La medicina è dunque un genere di impresa conoscitiva particolare. Pur utilizzando le conoscenze e i metodi della fisica, della chimica e della biologia, si distingue da esse non solo perché ha come scopo la cura e la prevenzione delle malattie nelle persone, ma anche

per il fatto che le descrizioni e le spiegazioni che ne strutturano i ragionamenti sono tipicamente “verticali” (Blois, 1988), o meglio, gerarchicamente articolate. La spiegazione e la diagnosi di una malattia possono infatti coinvolgere tutte le scienze naturali, ognuna con le sue diverse modalità e differenti gradi di incertezza nel definire gli oggetti e i processi ai vari livelli di organizzazione. A ogni livello operano diverse entità concettuali e un particolare linguaggio descrittivo. Via via che si ascende dai livelli inferiori a quelli superiori aumentano l’incertezza e l’inesattezza nelle imputazioni causali. Ai livelli più bassi, dove si utilizzano i linguaggi della chimica e della fisica i dati sono disponibili in forma numerica e la causalità viene espressa in equazioni. Ai livelli intermedi, quelli per esempio della fisiologia e della farmacologia, l’approccio quantitativo non sempre funziona e si cominciano a manifestare incertezze predittive che dipendono dalla natura stessa degli organismi viventi in quanto dotati di un programma genetico individuale. Quando si arriva al livello clinico i rapporti di causalità sono ancora più indefiniti, si utilizzano prevalentemente correlazioni statistiche per stabilire i nessi causali e si deve essere pronti all’inatteso. Inoltre, entrano in gioco le componenti psicologiche, nel senso delle dimensioni soggettive dei sintomi e delle impressioni cliniche del medico, nonché delle istanze etico-sociali. In tal senso, i problemi con cui ha a che fare il ragionamento medico sono caratterizzati dall’incertezza circa il modo di collegare tra loro tutti i dati empirici.

Le riflessioni epistemologiche sulla natura della spiegazione biomedica delle malattie convergono largamente sul fatto che questa difficilmente può essere ricondotta ai modelli nomologici privilegiati dalla tradizione logicista del neopositivismo. Banalmente si può dire che in medicina non esistono leggi del cancro o dell’infarto. Ma questo cosa significa?

Sempre Schaffner (1986) ha inquadrato complessivamente l’epistemologia della medicina rielaborando la nozione della “medicina come scienza dei particolari” e riconoscendo l’origine di questa condizione nel fatto che fra le entità di cui si occupa prevalgono rapporti di analogia piuttosto che di identità, e che i suoi principi e le sue generalizzazioni hanno un grado di corrispondenza non completo e talvolta scarso con le entità in questione. L’operazione di Schaffner prendeva le mosse dai diversi tentativi di caratterizzare le differenze tra le teorie fisiche e quelle biologiche, che lo stesso Schaffner (1980) aveva concretizzato nell’idea che le teorie biomediche siano prevalentemente di “media portata” (*middle range*). Dallo studio del modo in cui sono strutturate le teorie in discipline biomediche come la fisiologia, l’immunologia, l’endocrinologia e la neuroscienza, per Schaffner risulta evidente che le teorie biomediche sono costruite come serie di modelli temporali che si sovrappongono e interessano diversi livelli di organizzazione (*overlapping interlevel temporal models*). I modelli che entrano a far parte di queste teorie si somigliano, hanno un obiettivo limitato e si applicano direttamente a pochi casi puri. Inoltre sono tipicamente caratterizzati dal fatto di riferirsi a diversi livelli di organizzazione, che vanno dalle molecole alle cellule ai tessuti agli organi, agli organismi fino alle popolazioni. La dimensione temporale dei modelli, ovvero l’andamento dei cambiamenti che avvengono nel tempo possono far riferimento a rapporti causali di tipo sia deterministico, sia probabilistico, sia casuale, sia misto. Il carattere probabilistico delle connessioni tra successivi stati di sviluppo nel modello non ha comunque a che fare con il fatto che non vi sia completa corrispondenza tra il modello e la realtà, rispetto alla quale, nondimeno, esso rappresenta la conoscenza disponibile più prossima. Successivamente, Schaffner (1993) ha sostenuto che le teorie di media portata forniscono un tipo di spiegazione particolare, che ha chiamato “spiegazione biomolecolare” (*molecular biological explanation*), dove non ci sono leggi del tipo che si trovano nelle spiegazioni fisiche, ma solo generalizzazioni (es. “l’enzima chinasi proteica agisce fosforilando le

molecole") che possono avere estensione variabile e che sono formulate in una terminologia caratteristicamente articolata su più livelli di organizzazioni, ovvero che fa riferimento a più campi disciplinari.

Analizzando diversi casi storici, in particolare la scoperta dell'eziologia batterica delle ulcere dello stomaco, Paul Thagard (1999) ha egualmente concluso che la spiegazione scientifica delle malattie non utilizza modelli deduttivi, né fa riferimento a singole cause, ma neppure può essere definita, come tendono a fare gli epidemiologi, di tipo statistico. La statistica è importante per sviluppare la spiegazione di una malattia, in quanto individua le correlazioni. Ma, in quanto tali, le correlazioni statistiche non hanno forza esplicativa, poiché possono essere il risultato di cause alternative confondenti. Per Thagard la conclusione che esiste una relazione causale e quindi esplicativa tra un fattore e una malattia dipende da numerose considerazioni di "coerenza" incluso lo spettro completo di correlazioni spiegate, l'applicabilità di cause alternative e la disponibilità di un meccanismo per cui il fattore produce la malattia. Thagard (1999) definisce la spiegazione biomedica come la "concretizzazione di una rete causale". Per ogni malattia gli studi epidemiologici e la ricerca biologica stabiliscono un sistema di fattori causali implicato nella produzione di una malattia. I nodi della rete sono connessi non semplicemente da probabilità condizionali (probabilità dell'effetto data la causa), ma da relazioni causali inferite sulla base di molteplici considerazioni, incluse correlazioni, cause alternative e meccanismi.

Il concetto di malattia

Da un punto di vista storico, il problema di definire che cosa è "malattia" è stato inquadrato utilizzando tre approcci teorico-esplicativi, che fanno riferimento ad altrettante dimensioni conoscitive: preternaturale, naturalistica e socio-culturale. La concezione preternaturale o magico-religiosa si è sviluppata come parte integrante della psicologia innata o di senso comune, ovvero si tratta dell'atteggiamento che viene più naturale, la qual cosa spiega anche perché è ancora la più diffusa. La religione e il pensiero magico hanno svolto una funzione adattativa nel consentire ai cacciatori-raccoglitori di far fronte alle malattie e al dolore attraverso i rituali, i tabù e le preghiere. Diversi approcci storico-antropologici e cognitivi alle origini del senso religioso riconoscono nelle pratiche religiose delle strategie funzionali a ridurre i rischi di contagio e a dare un senso ai disagi e alle sofferenze causate dalle malattie. I concetti religiosi della malattia tendono a connotare ontologicamente la causa della malattia, attribuendola o a un impossessamento del corpo o all'azione di qualche entità, manovrata dalla divinità, che colpisce la persona facendola ammalare.

Con la medicina ipprocratica comparve nel contesto del pensiero occidentale, ma in modo più o meno analogo e attraverso strategie cognitive differenti qualcosa di simile accadeva anche in altre tradizioni di pensiero come quelle indiana e cinese, un approccio naturalistico alla malattia. Nel senso che la malattia era pensata come un fenomeno da affrontare sul piano della spiegazione e del trattamento mediante un ragionamento volto a ricercare delle cause naturali da cui derivare per via logico-razionale degli interventi di cui controllare eventualmente gli effetti.

La storiografia medica ha isolato due modalità fondamentali di definire la malattia all'interno dell'approccio naturalistico: come un'entità fisica a sé stante ed estranea al corpo, o come un processo in cui non c'è soluzione di continuità tra fisiologia e patologia. Si tratta dei concetti, ontologico (o essenzialistico) e fisiologico (o funzionale o

nominalistico) della malattia, che nella storia del pensiero medico si sono incarnati in diversi modelli eziologici, e che hanno caratterizzato il pensiero medico in successivi momenti, in modo più o meno innovativo.

Le teorie naturalistiche, in particolare le definizioni ontologiche, che considerano le malattie come entità dotate di un'esistenza propria, o identificabili con una realtà indipendente e altra dalla fisiologia normale dell'organismo che agisce causalmente determinando la patologia, hanno prodotto soprattutto delle concettualizzazioni della malattia, piuttosto che della salute. Nel senso che, per la prospettiva ontologica, la salute è definibile solo negativamente: cioè come assenza di malattia. Le concettualizzazioni funzionali, che considerano la malattia come una variazione a livello qualitativo o quantitativo a livello di processi fisiologici naturali, cominciando con la medicina ippocratica, hanno consentito anche una definizione positiva di salute: nel senso che se non esiste soluzione di continuità tra salute e malattia, si può essere più o meno malati e più o meno in salute.

Si possono considerare concetti tipicamente ontologici tutti i concetti che identificano la malattia come un'entità clinica, per esempio nell'ambito della tradizione nosologica del Settecento, della tradizione anatomo-clinica, a partire dalla fine del Settecento; ovvero concetti che fanno coincidere la malattia con qualche struttura estranea al corpo, come i microrganismi patogeni, nell'ambito della rivoluzione microbiologica dell'ultimo quarto dell'Ottocento, o con qualche struttura interna mutata, come i geni responsabili delle predisposizioni alle malattie, a partire dall'introduzione del concetto di malattia molecolare a metà del Novecento.

Il punto di vista fisiologico, detto anche nominalistico, considera le malattie alla stregua di termini convenzionalmente stabiliti per definire delle deviazioni, qualitative o quantitative, dell'organismo da uno stato cosiddetto normale. Appartiene a questa tradizione il concetto ippocratico della malattia come discrasia, cioè disequilibrio tra i quattro umori fondamentali (flegma, sangue, bile gialla e bile nera), ma anche la nozione di malattia come deviazione quantitativa dalla costanza della norma fisiologica che consente la sopravvivenza dell'organismo, secondo Claude Bernard. Con l'introduzione del concetto di omeostasi da parte di Walter Cannon e gli sviluppi della comprensione biochimica della fisiologia cellulare, la malattia è stata definita, fisiopatologicamente, come una perturbazione dell'equilibrio funzionale a livello dei processi metabolici all'interno della cellula, ovvero come la perdita della capacità di adeguare funzionalmente le risposte ai cambiamenti dell'ambiente esterno.

Recentemente, il filosofo della scienza Paul Thagard (2003) ha proposto una definizione funzionale della malattia, che aggiorna in termini di logica metabolica le idee della tradizione nominalista, sulla base della nozione di*pathway*(via o percorso) biochimico, utilizzato per caratterizzare la fisiologia cellulare. I*pathways*biochimici forniscono una spiegazione in termini di meccanismi delle funzioni biologiche al livello della cellula: un*pathway*collega mediante una sequenza di reazioni chimiche, che può essere lineare o ciclica, un insieme di molecole iniziali a delle molecole finali. Queste reazioni chimiche organizzate in*pathways*consentono alla cellula di acquisire l'energia, di dividersi, di muoversi, di aderire ad altre cellule, di comunicare e di morire per apoptosi. La malattia rappresenta quindi un malfunzionamento che può essere spiegato attraverso la nozione di*pathway*: la funzione normale di un sistema è prodotta da meccanismi costituiti da un insieme definito di entità e attività, e il sistema può funzionare in modo normale se ci sono

dei difetti a livello di qualche sua componente o attività. Se un*pathway*della cellula è difettoso a livello di qualche molecola o reazione, la cellula non sarà in grado di svolgere una particolare funzione e produrrà una malattia. Questo schema esplicativo viene declinato da Thagard in modo da spiegare sia i malfunzionamenti dovuti a cause esterne, sia quelli prodotti da cause interne: in sostanza consente di spiegare il cancro, le malattie genetiche, le malattie nutrizionali e le malattie infettive. Inoltre consente di orientare gli interventi medici nel senso o di potenziare i*pathways*che causano la malattia in quanto sono ipoattivi e non riescono a sostenere la funzione cellulare, attraverso forme di terapia genica o di stimolazione farmacologia, o di inibire i*pathways*che producono la malattia come conseguenza di una sintesi eccessiva di qualche prodotto o perché quei*pathways*sono introdotti o causati da agenti infettivi.

Nel frattempo si è diffuso anche un concetto più socioculturale della malattia. Nel 1946 l'Organizzazione Mondiale della Sanità metteva alla base della propria azione politica una definizione positiva di salute intesa come "uno stato di benessere fisico, psichico e sociale completo, e non semplicemente come assenza di malattia o infermità". Il concetto positivo di salute da assumere come riferimento per progettare le politiche sanitarie, viene accolto positivamente dalla maggior parte degli economisti, dei sociologi e dei teorici della politica, che iniziarono a ipotizzare, insieme agli epidemiologi, degli indicatori per elaborare su basi quantitative una dottrina dei determinanti economici, sociali e politici della salute. Contestualmente al dibattito sulla definizione positiva di salute, e dei tentativi di misurare la salute, è stata criticata da George Canguilhem la definizione fisiopatologica di malattia come deviazione quantitativa da una normalità funzionale, statisticamente definita, sostenendo che sul piano clinico e a livello dell'esperienza del singolo malato l'approccio della "patologia oggettiva" è privo di senso. Per Canguilhem, la salute esprime la capacità del vivente di inventare nuove norme o di superare gli ostacoli della vita. Gli approcci "normativi" al problema della definizione di malattia e salute fondano le loro analisi su considerazioni storico-mediche, sociologiche, psicologiche e politico-culturali, e difendono la tesi che i concetti di salute e malattia sono relativi, ovvero dipendenti dai contesti culturale, economico e ideologico.

L'alba della medicina evoluzionistica

Tenendo conto della cornice evoluzionistica all'interno della quale anche i fenomeni patologici assumono senso, le malattie sono deviazioni quantitative a livello di processi metabolici causate da alterazioni nel funzionamento di proteine che possono dipendere da variazioni genetiche o epigenetiche che hanno delle cause remote (storiche) ovvero predisponenti. Ma le cause delle malattie operano all'interno di contesti che sono sempre diversi, per cui le stesse cause danno luogo a diverse forme cliniche anche sulla base delle esperienze di vita di ciascuna persona colpita. Ciò implica che il concetto della malattia deve tener conto sia dei fattori evolutivi e funzionali, sia del peso dell'esperienza individuale in un determinato contesto socio-culturale. La concettualizzazione evoluzionistica della malattia, che emerge a livello di discussione teorica negli ultimi vent'anni, è quindi allo stesso tempo biologica e socioculturale. In altri termini tiene conto sia dei fattori evolutivi e funzionali, sia del peso dell'esperienza individuale in un determinato contesto socioculturale. Per il momento, questi approcci rimangono nel vago per quanto riguarda la possibilità di definire i processi adattativi che a livello dell'esperienza individuale concorrono alla categorizzazione del disturbo funzionale.

Negli ultimi decenni la biologia funzionale, o meglio lo studio di alcuni sistemi

fisiologici complessi come il sistema immunitario e il sistema nervoso ha prodotto nuovi riferimenti concettuali per spiegare le dinamiche fisiologiche da cui dipendono le proprietà adattative degli organismi. Si tratta di approcci che definiscono il fenotipo complesso, dotato di plasticità adattativa, come un sistema selettivo, ovvero il suo farsi ontogenetico sarebbe di fatto scandito da meccanismi di tipo darwiniano, in cui l'esito funzionale viene ottenuto attraverso la produzione spontanea di una variabilità di risposte anticipate a cui segue la selezione dovuta alle interazioni con il contesto ambientale interno all'organismo o esterno a esso. Dal punto di vista di una "logica" darwiniana, applicata sia a livello della filogenesi sia sul piano dell'ontogenesi, gli adattamenti fisiologici ideali o ottimali, a cui fanno riferimento i concetti biostatistici della normalità, di fatto non esistono, e le risposte funzionali assumono un valore adattativo in rapporto alle predisposizioni e alle aspettative individuali. Per quanto riguarda il concetto di malattia e i rapporti tra dimensioni empiriche e normative, le conoscenze neurobiologiche e neuropsicologiche su come si strutturano a livello somatico i valori fisiologici e psicologici associati alle esperienze della salute (benessere) e della malattia cominciano a indicare quali sono le basi fisiologiche delle dimensioni soggettive e relative che salute e malattia possono assumere.

Dal giuramento ippocratico alla bioetica

di Gilberto Corbellini e Valentina Gazzaniga

Deontologia ed etica nella tradizione ippocratica

L'esistenza nel mondo antico di un'etica medica – intesa come insieme di principi, precetti e norme morali ben individuati e dotati di una propria autonomia ontologica – è stata e continua ad essere oggetto di dibattito vivace. Il testo del*Giuramento ippocratico*, breve scritto prodotto nella cerchia strettissima di Ippocrate, fortemente ispirato ai principi del pitagorismo, si pone, attraverso un processo di filiazione diretta che prende avvio nella prima età alessandrina per dipanarsi fino al primo evo moderno, come modello per tutta una serie di testi che, pur richiamandosi talvolta a sistemi etici e religiosi molto diversi (*Giuramento di Caraka*, I secolo;*Giuramento di Asaph*, VI secolo) ricalcano in modo inequivocabile il modello originario, sia nell'esposizione sia nei contenuti. Si tratta di un processo di assimilazione del modello ippocratico, che conduce alla sua universalizzazione ed adozione da parte della categoria medica come una sorta di prototipo di riferimento morale meta-storico. Il*Giuramento*è scritto a partire da un tratto sociale forte che caratterizza la medicina di Ippocrate; esso è in gran parte basato sulla relazione allievo-maestro, che sostituisce i legami familiari da cui il sapere medico origina e costituisce un nucleo "corporativo" che caratterizza l'agire del medico indipendentemente dagli influssi filosofici e culturali esterni. Il Giuramento nasce come strumento di un processo di iniziazione che annette alla famiglia di Ippocrate gli estranei che desiderino apprendere l'arte; il testo riflette, dunque, un vero e proprio contratto di associazione rigido e vincolante, con cui gli allievi esprimono i doveri professionali nei confronti del maestro, dei pazienti e della stessa arte medica ("Il medico è il servo dell'arte", dice l'Ippocrate delle*Epidemie*). Come nei rimanenti testi del*Corpus*, nel*Giuramento*la deontologia medica si configura ben più nettamente dell'etica medica: esso prescrive modalità di comportamento "sicuro" che, arginando i rischi professionali, consentano al medico di mantenere alto il suo prestigio sociale e remunerativa la sua professione. A più riprese i testi ippocratici analizzano il tema del contegno che il medico deve tenere in pubblico, i temi del segreto già presenti nel*Giuramento*, l'obbligo alla corretta relazione con il paziente libera da condizionamenti e svincolata da interessi di lucro; tratteggiano la struttura dell'"officina" in cui il professionista opera, luogo luminoso e pulito, in cui si riflette la caratteristica fisica dello stesso medico, che deve essere di bel colorito e dall'aspetto sano, in modo da trasmettere in un processo non verbale assicurazione sulla sua abilità di curatore e "manutentore" del corpo. I toni con cui egli si rivolge al paziente debbono essere improntati all'ideale classico della kalokaghatia, la coincidenza necessaria di esteticamente bello e buono moralmente: il giusto mezzo è la regola morale che deve dettare i termini del sentire e dell'agire ippocratico. I gesti non devono mai apparire rudi a chi li vede compiere, perché "la rudezza ripugna alla gente sana quanto ai malati". In modo speculare, l'eccessiva allegria nuoce al contegno del medico: "quello che si lascia andare a ridere e ad una eccessiva gaiezza è guardato come estraneo alle convenienze". Convenienza, eleganza, dignità, tranquillità, gradevolezza, moderazione sono i principi di un agire concreto, che diviene anche norma morale, cui costantemente si richiamano sia i trattati clinici che le opere chirurgiche.

A differenza dei precetti deontologici del*Giuramento*, i principi etici dell'agire medico non sono mai formalmente espressi; l'etica degli antichi non trova espressione in un solo

testo, e neppure i suoi principi sono enunciati esplicitamente; essi possono essere dedotti solo implicitamente dai molti accenni, sparsi in tutta l'opera ippocratica, al duplice aspetto della conoscenza dei limiti dell'arte e del rispetto delle esigenze del malato (il principio di non maleficità compendiato dalla formula latina*primum non nocere*). Si viene così a costituire un'etica strettamente legata all'esercizio della professione, che è stata denominata "tecnoetica" – cioè capacità di associare il gesto tecnico alle sue conseguenze, in una perfetta coincidenza di agire adeguato professionalmente e moralmente retto. Un gesto medico è buono, o non lo è, nella misura in cui esso è corretto e si fonda su principi teorici saldi e condivisi dalla scuola; il medico che agisce in modo morale è colui che riconosce i limiti stessi della propria competenza, e sa accogliere il richiamo di Ippocrate a fermarsi tutte le volte in cui la forza della natura appare essere più forte delle sue competenze professionali.

La riflessione morale, implicita nella letteratura ippocratica, riceverà adeguata formulazione solo con Galeno, che — attingendo alla deontologia ippocratica da un lato, e agli standard filosofici coevi dall'altro — delinea una figura di medico ideale, che associa alla conoscenza scientifica un retto orientamento etico. La salute viene definita in termini puramente medici, pur non senza apporti della riflessione filosofica, come stato secondo natura, la cui preservazione è compito professionale, ma anche dovere morale del medico. Il medico è per Galeno, però, detentore di un sapere assoluto e di un alto ruolo sociale che rende difficile, se non impossibile, la comunicazione con i suoi pazienti; i quali mentono per paura della sofferenza fisica o per timore che venga svelata la reale causa della loro sofferenza, impedendo di fatto al curante l'accesso ad informazioni significative, se non attraverso un'indagine dai toni "polizieschi". Il medico filosofo, vagheggiato da Galeno, deve pertanto, nella pratica quotidiana, chiedere, interrogare, rimestare tra il non detto degli ammalati alla ricerca di quanto essi vogliono nascondere; il paziente diventa "materiale di lavoro difficilmente correggibile", dando concretezza al modello impositivo che era stato tratteggiato nel libro*De arte*, incluso nella*Collezione ippocratica*ma da ascrivere ad un autore più tardo di Ippocrate e di cultura certamente filosofica.

Accanto a questo modello, alle origini del "paternalismo" medico, la riflessione filosofica e letteraria latina (Cicerone e Seneca tra gli altri) invocano la presenza di un*medicus amicus*, non più mero tecnico ma anche, se non soprattutto, uomo dotato – nel senso ormai diffuso dalla filosofia stoica – di virtù supplementari, della capacità di amore per il prossimo (collettività o singolo), incarnato appunto nella figura del malato: la capacità di amore finisce in questo senso per avere come oggetto l'umanità tutta, perché la filantropia del medico pervade tutto. Quest'etica "altruistica" troverà esplicita formulazione medica solo in epoca relativamente recente, a partire dal neoippocratismo settecentesco di Thomas Sydenham, che mira a ricostruire una "medicina etica" fondata sul ritorno all'obiettivo primario della*techné*ippocratica.

La tradizione etico-deontologica, una "storia interna"

Motivi storici e sociali – la filiazione ideale della medicina moderna dagli ideali del*Giuramento ippocratico*, la necessità di fornire la professione di standard di accesso obiettivi e verificabili – mantengono fino a tutto l'Ottocento in primo piano la tradizione deontologica e normativa più volte riformulata intorno al riferimento primario e "sacrale" del*Giuramento*.

La deontologia medica gradualmente si arricchisce di veri e propri generi letterari

autonomi (libri di consigli, galatei medici) partoriti da esigenze pratiche e apologetiche (cautelarsi dai rischi di errate diagnosi e pericolose operazioni – per non danneggiare irreparabilmente il buon nome della professione prima che la salute del paziente – e combattere la concorrenza di gruppi estranei alla corporazione) che si appropriano dell'immagine galenica del medico come uomo superiore per scienza e virtù. Questo medico di autorità viene "utilizzato" in contrapposizione all'esercizio epistemologicamente "basso" di barbieri e ciarlatani, che lavorano con le mani,*cum ferro et igne*, ma anche, più in là nel tempo, in contrapposizione con categorie professionali "altre", come gli infermieri e le ostetriche, le cui competenze si organizzeranno in corporazioni a partire dalla metà del XIX secolo – concretizzando, così, il rischio di una concorrenza professionale per i medici dotti e licenziati dalle università. Lo stesso*Giuramento ippocratico*, che prescrive di lasciare ai "tecnici dell'arte" l'intervento diretto sul corpo del malato, in specie per la cura del "mal della pietra", funziona da avallo indiretto di questo atteggiamento.

Nel ripercorrere la storia dell'arte medica, Thomas Sydenham, per esempio, sottolinea la valenza metodologica e terapeutica ed etica insieme della medicina di Ippocrate; l'anatomia e la farmacia hanno finito, nel tempo, per allontanare la medicina dalla sua motivazione originaria, che è la cura. La forte attenzione nei confronti della possibilità euristica della medicina, che acquisisce il suo senso pieno solo se viene applicata all'approccio clinico, alla cura delle malattie e al trattamento dei pazienti, si ritrova anche nell'opera di Giovanni Maria Lancisi, che in più luoghi, facendo riferimento ad una pratica sperimentale che avrebbe avuto luogo nei locali dell'Ospedale di Santo Spirito in Roma, conferisce importanza teorica all'esperimento non solo e non tanto come procedura di scoperta e di controllo di leggi fisiche, ma come momento intrinsecamente dotato di una forte connotazione etica. Gli esperimenti, infatti, acquisiscono il loro pieno significato solo se sono destinati a scoprire nuove strategie di approccio terapeutico e all'invenzione di farmaci "di nuova generazione". Se serve per la cura, anche l'azzardo "sperimentale" è giustificato.

Un caso apparentemente diverso, ma in realtà fortemente legato al neo-ippocratismo e alla rifondazione del valore etico della medicina è quello di Bernardino Ramazzini, che in varie parti della sua opera sottolinea l'importanza di una medicina "per la cura del popolo", in grado di discostarsi dagli approcci elitari che ne hanno caratterizzato gran parte dei percorsi in prospettiva storica. Se lo scopo dell'arte medica è la cura, essa non può prescindere dalla considerazione delle malattie della*vulgaris gens*, influenzate da condizioni di vita dure e difficili, da lavori estenuanti, dalla cattiva alimentazione; per costoro, la medicina deve predisporre terapie "accessibili", regimi alimentari ed igienici facilmente reperibili e poco costosi. Ramazzini si discosta così dagli autori delle nuove farmacopee spagiriche che, nel fornire indicazioni sulle terapie più avanzate per le singole patologie, non considerano l'inaccessibilità dei rimedi proposti per il volgo, e soprattutto non contemplano alcune malattie, che sono proprie dei poveri.

Anche i sistemi medici che si sviluppano nel corso del Settecento non possono essere immuni dai fervori ideali ed ideologici che animano la vita culturale e caratterizzano la politica sociale dell'Europa occidentale di questo periodo. Nel suo*Discours sur le bonheur*(1750) La Mettrie riconduce la felicità dell'uomo, e quindi la sua condizione morale e psicologica, ad uno stato mentale assolutamente dipendente dalle condizioni somatiche. La salute del corpo corrisponde quindi alla dimensione interiore dell'uomo, ormai totalmente scollegata dall'idea di un intervento spirituale esterno: le virtù, come i comportamenti criminali, sono manifestazioni di uno stato organico, in un'interpretazione

totalmente meccanicistica e materialistica della vita in tutti i suoi aspetti. La medicina diviene quindi lo strumento con cui l'uomo può raggiungere*le bonheur*, la felicità, equilibrio funzionale organico ma anche giusta integrazione dell'uomo nella società: ritorna così l'antico tema platonico che connette il retto agire del medico con quello del politico, essendo entrambi impegnati nella ricerca di un equilibrio, fisico o delle parti sociali; si affianca a questa riflessione l'idea di un medico che agisca per il bene della comunità.

Il modello di conoscenza dettato dalla filosofia kantiana acuiva lo scetticismo verso la medicina che, non potendo risalire alle cause e ad una determinazione di leggi universali sulla storia naturale delle malattie, non poteva esser considerata vera scienza. Il metodo che i medici-filosofici dettano per fondare una medicina scientifica è quello dell'osservazione e dell'analisi dei fatti/segni del corpo, ma anche della riflessione su correlazioni ed effetti, che aiuta a riportare l'organismo all'equilibrio funzionale e spirituale. Il vitalismo, interpretazione totale ed organicistica dell'uomo, risolve così la tensione dualistica di matrice cartesiana tra materia ed anima, e basa sulla medicina la nuova scienza dell'uomo: la fisiologia, disciplina che studia l'organizzazione e le funzioni dei corpi, dalle parti semplici a quelle composte, è elemento fondamentale anche per la conoscenza della vita psichica e delle manifestazioni interiori, in una visione di completa omogeneità tra materia e spirito. La medicina diventava anche scienza morale. Nella Francia rivoluzionaria di fine Settecento essa viene recuperata nell'antica accezione di arte dell'uomo e per l'uomo, in grado di conoscere anche la dimensione interiore, quello che Cabanis definisce l'*homme moral*. Questo "nuovo" carattere morale dell'impegno medico continua ad essere presente nelle fonti di primo e pieno Ottocento, delineando il quadro di un medico cui spetta svolgere attività di pubblica utilità, che sia in grado, oltre che di occuparsi della cura, di alfabetizzare ed informare attraverso*pamphlet*, prontuari e manuali medico-terapeutici. Emblematici di questo tipo di approccio alla salute, fortemente connotato sul piano morale, sono gli "avvisi al popolo", tra cui quelli per la campagna di vaccinazione contro il vaiolo, che si moltiplicano in tutta Europa in seguito alla scoperta di Jenner nel 1796.

La collaborazione tra medicina e politica raggiunge risultati di grande interesse, come documentano, ad esempio, le campagne per la costruzione di cimiteri extraurbani a fosse comuni e semplici loculi, in assonanza con gli ideali di equiparazione ed uguaglianza sociale che spingono verso una secolarizzazione della società.

L'impegno sociale e politico di alcune generazioni di medici prosegue nel corso della prima metà dell'Ottocento, esce dalla mera dimensione scientifica per diventare anche impegno contro il conservatorismo e le chiusure di una cultura medica ancora largamente fondata sul rispetto delle*auctoritates*intellettuali. La medicina può, a dispetto degli oscurantismi, contribuire a creare un mondo migliore, in cui i luoghi siano resi salubri, ci si prenda cura di pazienti che la tradizione ha dimenticato (i bambini abbandonati; le donne sole e povere; gli idioti; più in là, i "frenastenici"), e in cui l'impegno alla formazione e alla divulgazione del sapere medico divenga uno strumento di modellamento di una società civile giusta.

Il paternalismo medico: una "storia di lunghe durate"

Tutte queste considerazioni non devono indurre, però, a credere che la medicina abbracci*in toto*modelli morali assolutamente "positivi": essa, soprattutto nella tradizione

deontologica, continua a far riferimento a un modello di relazione tra medico e paziente in cui il professionista è autorizzato ad agire "in scienza e coscienza", senza alcun tipo di coinvolgimento dell'ammalato nei processi decisionali che riguardano il suo stato di salute o la sua malattia. Da un certo punto di vista, anzi, l'insorgere del paradigma della medicina sperimentale, che affida larga parte del sapere medico a luoghi chiusi, "sacri" e inaccessibili al largo pubblico come i nuovi laboratori di metà Ottocento, contribuisce a rafforzare il modello antico del medico come saggio, e del paziente come ignorante – mondi lontani, in cui l'incomunicabilità è la regola di relazione. I già citati galatei medici, testi compilati a più riprese, con particolare fortuna, in tutta Europa dalla metà del Settecento fino alla metà del secolo successivo, ripropongono con insistenza la figura del medico come "benefattore dell'umanità", personaggio cui la società deve molto per i lunghi anni e "le fatiche non paragonabili a verun'altra dell'umana capacità", migliore degli altri uomini e pertanto meritevole di adeguata considerazione sociale. Se i galatei insegnano a questo medico le modalità corrette con cui si deve interrelazionare ai pazienti (garbo, simpatia di filosofica ispirazione, benevolenza e quant'altro), essi tuttavia tendono soprattutto a rafforzarne la consapevolezza di sé e dell'altissimo ruolo della missione medica, prevedendo un dialogo di facile comprensibilità con il paziente solo nel caso in cui questo divenga lo strumento per rendere l'ammalato più docile nei confronti della cura e delle prescrizioni. Tale atteggiamento permane sia nel lavoro*Medical Ethics*di Thomas Percival, scritto nel 1794 come manuale di comportamento per i medici e gli infermieri dell'ospedale di Manchester e dato alle stampe nel 1803, sia nei primi codici delle Associazioni mediche (si veda ad esempio il codice steso nel 1847 dall'Associazione Medica Americana, in cui, specialmente nei primi articoli, si riflette limpidamente un modello di rapporto medico paziente di tipo assolutamente paternalistico). La correzione di questo modello antico ha avuto bisogno, tragicamente, di attendere la riflessione medica e della società civile sui protocolli di sperimentazione sull'uomo, da quelli americani di metà e fine Ottocento a quelli, molto noti, dei campi di concentramento nazista.

Una crisi di impatto sociale

La scoperta dei crimini commessi dai medici nei campi di concentramento nazisti induce il tribunale di Norimberga a fondare la sentenza su un nuovo codice etico di riferimento internazionale per ogni ricerca clinica su soggetti umani. Il Codice di Norimberga (1947) afferma innanzitutto che solo il "consenso volontario" rende moralmente accettabile la sperimentazione con soggetti umani. Nel 1948 viene votata dall'Associazione Medica Mondiale la Dichiarazione di Ginevra, che aggiorna in chiave laica i contenuti del Giuramento di Ippocrate, e impegna il medico a non utilizzare, nemmeno "sotto costrizione", le sue conoscenze contro le leggi dell'umanità. Ma nemmeno questi vincoli e impegni solenni sarebbero bastati a evitare che maturassero nuovi conflitti tra le istanze della ricerca e della pratica biomedica e quelle della società. L'Associazione Medica Mondiale ribadisce, nella Dichiarazione di Helsinki del 1964, il concetto che solo il consenso esplicito e non presunto può giustificare moralmente la ricerca sui soggetti umani e che "nella ricerca medica gli interessi della scienza e quelli della società non devono mai prevalere sul benessere del soggetto".

Durante gli anni Cinquanta e Sessanta le scienze biomediche registrano una serie di sviluppi conoscitivi e terapeutici rivoluzionari: le scoperte della biologia molecolare, i progressi nelle tecniche di rianimazione, gli avanzamenti della farmacologia e l'avvento della medicina dei trapianti rendono concreta la prospettiva di un controllo della vita, della morte e delle malattie da parte della medicina scientifica. Accanto alle promesse e alle

aspettative di un continuo miglioramento della salute umana, si manifestano anche i primi conflitti fra i valori che vengono privilegiati dal medico e dal ricercatore e quelli più largamente diffusi nella società. I progressi conoscitivi e applicativi delle scienze biomediche vengono percepiti progressivamente da parte dell'opinione pubblica e in contesti più umanistici come delle potenziali minacce all'umanità e alla dignità della persona, e la pretesa delle scienze biologiche di conoscere e manipolare i meccanismi fondamentali della vita e del comportamento umano viene considerata come lesiva della libertà e della dignità dell'uomo.

Gli stessi protagonisti della ricerca biomedica, consapevoli della frattura in atto tra scienza e società, sviluppano una serie di riflessioni sull'etica della conoscenza scientifica, la responsabilità del ricercatore e l'esigenza di promuovere nella società "nuovi" valori, in grado di indirizzare le scelte politiche nel senso di un'utilizzazione del nuovo sapere per un miglioramento del benessere generale. Allo stesso tempo, però, vengono lanciati daglistessi ricercatori ingiustificati allarmi sui rischi potenziali derivanti dall'utilizzo della tecnologia del DNA ricombinante. Nel 1974 gli inventori del DNA ricombinante propongono una moratoria unilaterale sull'uso della nuova tecnologia, e organizzano una conferenza ad Asilomar nel 1975, nel corso della quale si chiarisce che non vi sono prove concrete dei rischi e quindi ragioni per rinunciare a praticare l'ingegneria genetica. Nondimeno l'allarme produce un clima di sospetto verso gli scienziati e le nuove biotecnologie nella società. Ed è all'interno di questo clima che prende forma una riflessione etica sulla biomedicina, di fatto sottratta a un controllo o a un'influenza prevalente del mondo medico.

Termini e definizioni

Il termine bioetica (*bioethics*) veniva coniato nel 1970 dall'oncologo americano Van Rensselaer Potter proprio per definire un'ipotesi di etica di ispirazione ambientalistica, basata sulle conoscenze biologiche e volta a integrare tali conoscenze con i valori del sapere umanistico tradizionale allo scopo di sensibilizzare l'umanità verso i rischi della crescita demografica, dell'inquinamento ambientale e dello sfruttamento indiscriminato delle risorse energetiche. La parola bioetica sarebbe comunque stata utilizzata negli anni Settanta e Ottanta con un diverso significato.

Nell'ambito della pratica medica, intanto, vengono denunciati, soprattutto negli Stati Uniti, numerosi casi di sperimentazione umana contrari all'etica del Codice di Norimberga e alla Dichiarazione di Ginevra del 1948. Lo scandalo più clamoroso è la scoperta, agli inizi degli anni Settanta, del Tuskegee Study. Circa 400 persone di colore di una contea dell'Alabama affette da sifilide erano state tenute sotto osservazione dagli anni Trenta, e per consentire il proseguimento della ricerca non erano state trattate con la penicillina neanche quando il farmaco divenne disponibile dopo la seconda guerra mondiale. Il fatto ha una vasta eco nell'opinione pubblica statunitense. Nel 1974 il Congresso degli Stati Uniti vota il National Research Act che istituisce la National Commission for the Protection of Human Subject of Biomedical and Behavioral Research. La Commissione, composta da 11 esperti, deve proporre delle linee guida di carattere etico per la regolamentazione della ricerca sperimentale su soggetti umani e su feti. Nell'aprile 1979 viene diffuso il Rapporto Belmont: i principi del rispetto per le persone e le loro scelte morali autonome, della beneficità per i soggetti umani della ricerca biomedica e della giustizia nella distribuzione sociale dei benefici e degli inconvenienti vengono per la prima volta identificati come criteri di riferimento per la valutazione etica della ricerca e della pratica biomedica.

Le idee all’origine della bioetica maturano, di fatto, negli Stati Uniti durante gli anni Sessanta tra i filosofi morali, di orientamento sia laico sia religioso, che sviluppano un crescente interesse per l’applicazione delle dottrine etiche ai diversi campi dell’attività umana, con lo scopo di identificare principi morali e metodi adeguati a risolvere efficacemente i numerosi conflitti che caratterizzano la trasformazione in senso sempre più complesso dei rapporti sociali. Praticamente la libertà e il rispetto dell’autonomia individuale, quindi il rispetto dei diritti fondamentali della persona e la lotta contro qualunque tipo di discriminazione diventano i nuovi cardini della visione etico-politica delle società economicamente più sviluppate. In pratica, filosofi mettono in discussione la possibilità che i codici deontologici professionali possano costituire una garanzia per il rispetto dei diritti individuali delle persone. Per i filosofi morali, e per molti teologi e giuristi, i medici possono legittimamente reclamare una competenza sui fatti della scienza medica, ma questa loro competenza non riguarda in alcun modo i valori morali che sono in gioco quando si tratta di scegliere, ovvero per il paziente di dare il consenso per un atto medico. Quando si dice che il medico deve agire in “scienza e coscienza”, questo vale per la responsabilità del medico nel proporre al paziente le diverse opzioni e nell’aiutarlo a decidere. Ma la decisione finale tocca al paziente. In particolare, i valori del paziente devono essere considerati decisivi, e questi deve essere trattato dal medico come una persona dotata di capacità di scelta autonoma: in tal senso qualsiasi tentativo del medico di ampliare la sua competenza scientifica viene giudicato un errore morale di “paternalismo” (un giudizio moralmente negativo che da quel momento avrebbe caratterizzato tutta la tradizione dell’etica medica che riconosceva come valori fondamentali i doveri morali del medico). Naturalmente, il medico ha il dovere di proteggere le persone la cui autonomia o capacità di autodeterminazione sono ridotte, per esempio i minori e i malati di mente, ovvero in questo caso deve agire in modo da far prevalere decisioni che siano, su un piano il più possibile oggettivo, nel miglior interesse del paziente. Per garantire un controllo sulla validità del consenso informato, in centri di cura, a cominciare da quelli in cui si fa ricerca clinica, sono stati via via obbligati a dotarsi di comitati etici, ovvero di organismi all’interno dei quali siedono persone con diverse competenze e quindi anche dei bioeticisti e figure estranee al mondo medico. I comitati etici devono vigilare sulla qualità morale delle sperimentazioni cliniche e garantire che la ricerca e la condotta medica rispettino i diritti fondamentali del paziente e abbiano di mira il bene comune piuttosto che il perseguimento di qualche interesse privato. Col tempo, purtroppo, la funzione dei comitati etici si è eccessivamente ampliata e negli ultimi anni è stato necessario, in alcuni Paesi, agire per ridimensionarne il ruolo, dato che sono diventati talmente intrusivi da costituire ormai un fattore di rallentamento della ricerca.

È importante tenere conto che la nuova etica biomedica si sviluppa in quegli anni soprattutto analizzando i presupposti filosofico-giuridici del consenso informato e la possibilità che il paziente abbia il diritto di rifiutare, sulla base del proprio sistema di valori, un trattamento terapeutico. L’intento di differenziare la nuova prospettiva morale da quella dell’etica medica tradizionale porta quindi all’affermarsi del termine bioetica con un significato diverso da quello originario, definito nella prima edizione dell’*Encyclopedia of Bioethics*(1978) come “lo studio sistematico della condotta umana nell’area delle scienze della vita e della cura della salute, in quanto tale condotta viene esaminata alla luce dei valori e dei principi morali”.

Nel frattempo, e nei decenni successivi, i fatti che impongono un costante aggiornamento, ma anche una progressiva diversificazione della riflessione etica e delle legislazioni sulle prospettive della ricerca biomedica e delle sue ricadute applicative si

succedono rapidamente in tutto il mondo occidentale. Nel 1976 la Corte Suprema del New Jersey riconosce a una paziente, Karen Quinlan, il diritto di rifiutare un trattamento terapeutico. Nel 1978 nasce in Gran Bretagna Louise Brown, la prima bambina concepita*in vitro*, e nel 1990 quel paese si collocherà all'avanguardia sul piano della legislazione in materia di riproduzione assistita con l'Embriology and Fertilization Act. Sempre nel 1990, la Corte Suprema degli Stati Uniti riconosce a Nancy Cruzan il diritto di rifiutare l'idratazione e l'alimentazione artificiali, e dal 1991 i cittadini statunitensi hanno il diritto di stabilire anticipatamente le direttive di trattamento in base al Patient Self-Determination Act. Nel 1997 nasce Dolly, il primo mammifero ottenuto con la tecnica della clonazione, e l'anno successivo viene dimostrata la possibilità di coltivare*in vitro*cellule staminali embrionali umane.

Come sono state affrontate, operativamente, le continue sfide lanciate dagli avanzamenti della scienza? I diversi Paesi le hanno gestite secondo le sensibilità morali e le capacità politiche nazionali. Nel panorama internazionale l'Italia si è distinta per scelte particolarmente restrittive rispetto agli ambiti che riguardano la medicina riproduttiva e le decisioni di fine vita. Mentre nei Paesi occidentali più sviluppati sono state emanate leggi o vengono adottati regolamenti sanitari che fanno riferimento alla buona pratica clinica, che in ultima istanza è quella fondata sulle prove di efficacia (*evidence based*), in Italia le norme istruite dal Parlamento hanno privilegiato un'etica di parte. A danno di tutti. Per esempio, nel 2004 è stata introdotta in Italia la prima legge che regolamenta le tecniche di fecondazione assistita (legge 40/2004), ispirata dalla concezione morale cattolica dell'embrione, per cui l'embrione è persona dal concepimento, e che di fatto obbliga i medici a praticare la fecondazione assistita secondo una cattiva pratica clinica. In particolare, vieta la crioconservazione degli embrioni (possono essere creati solo fino a tre embrioni e devono essere tutti trasferiti in utero) per cui le donne si devono sottoporre a un maggior numero di stimolazioni ormonali, e vieta la diagnosi preimpianto con selezione embrionale (ma rimanendo in vigore la legge 194 sull'interruzione volontaria di gravidanza è sempre possibile abortire a seguito di una diagnosi prenatale). La legge 40 vieta anche la donazione di gameti al di fuori della coppia (fecondazione eterologa), e vieta la creazione di embrioni e l'uso degli embrioni soprannumerari per scopi di ricerca. Questi ultimi vincoli non consentono ai ricercatori di ottenere e studiare le cellule staminali embrionali che potrebbero consentire scoperte e applicazioni importanti per la cura delle malattie degenerative. La legge 40/2004 era largamente incostituzionale, e, infatti, una serie di sentenze della Corte Costituzionale ha reintrodotto la possibilità di crioconservare gli embrioni e di effettuare la diagnosi preimpanto.

Un ulteriore esempio, della deriva politica di parte che ha intrapreso la bioetica italiana a livello normativo, è la legge sulle direttive anticipate di trattamento (impropriamente dette "testamento biologico"). In questo caso, mentre tutto il mondo medico internazionale e tutte le leggi internazionali in materia riconoscono il diritto per il paziente di stabilire anticipatamente, in vista di uno stato di incoscienza dovuto a malattia, quali trattamenti medici non si desidera che vengano praticati dal medico, senza alcuna limitazione, in Italia si è deciso che non si possono rifiutare l'alimentazione e l'idratazione artificiali. Per giustificare tale decisione, si dice, ma lo dice solo e in modo assertivo un documento della Sacra Congregazione per la Dottrina della Fede, che l'alimentazione e l'idratazione artificiale non sono trattamenti medici, ma "sostegni vitali". Mentre nel caso della legge 40/2004 il presupposto etico-religioso che ispira la legge è l'assunto che l'embrione umano è persona e quindi degno di tutela dal concepimento, nel caso della legge sulle direttive anticipate il presupposto è l'indisponibilità della vita umana, in quanto

dono di Dio.

Un paziente meno astratto e un'evoluzione diversificata

Nel corso degli anni Ottanta si manifestano diverse critiche al primato del principio di autonomia nel processo decisionale. Da più parti si obietta che se l'obbligo primario del medico e dell'operatore sanitario è quello di guarire il malato o di mantenere in salute una persona, nel momento in cui viene data la precedenza all'autonomia del paziente rispetto agli obblighi stabiliti dai codici professionali, i medici sarebbero costretti a violare dei doveri morali. Un altro argomento contro un'interpretazione troppo radicale del principio di autonomia è quello dell'interesse collettivo: mentre da un lato il processo di socializzazione condiziona le scelte individuali (e quindi l'idea di valori scelti autonomamente è un'illusione), d'altro canto i desideri e le scelte individuali devono comunque conformarsi alle convenzioni sociali.

Come conseguenza della crisi economica degli anni Settanta, che mette in discussione nei Paesi anglosassoni i presupposti etici dell'assistenza sanitaria secondo il*welfare state*, il dibattito bioetico si apre alla riflessione sui problemi delle scelte politiche ed economiche più efficaci per far fronte alla scarsità delle risorse e all'aumento dei costi per la sanità pubblica. In sostanza il problema dell'autonomia del paziente negli ultimi anni è diventato relativamente secondario nella letteratura bioetica, rispetto ad altri concetti morali come la giustizia, l'onestà, l'eguaglianza, l'efficienza economica e il contenimento dei costi. A partire dalla metà degli anni Ottanta, mentre i temi della riflessione bioetica si diffondono in tutti i Paesi occidentali, e cresce la domanda di interventi legislativi e di un'attività di formazione e insegnamento in tal senso, la bioetica entra negli ospedali e nelle scuole di medicina come parte integrante un sistema di procedure decisionali astratte dando origine a un'etica preconfezionata che dovrebbe consentire di dare risposte semplici e soluzioni veloci ai numerosi problemi morali che medici e ricercatori si trovano ad affrontare. Come reazione al prevalere di un'accezione formalistica e procedurale della bioetica applicata, si manifestano a livello teorico e metodologico, prima di tutto negli Stati Uniti, due orientamenti abbastanza divergenti. Alcuni dei fondatori della bioetica, vale a dire coloro che avevano definito una maggiore articolazione della bioetica sia rispetto all'etica medica tradizionale sia rispetto alle radici semantiche, biologistiche ed ecologiche del termine, cominciano a recuperare l'originaria ispirazione globalistica che collega i problemi dell'etica biomedica con quelli più generali dell'etica ambientale e di un orizzonte speculativo più vasto entro cui definire i valori e i principi da assumere come guide nelle scelte bioetiche. In tal senso, nella seconda edizione dell'*Encyclopedia of Bioethics*(1995), curata dai ricercatori che hanno fondato la bioetica come disciplina negli anni Settanta e Ottanta, si osserva il prevalere di una definizione che, accanto alle questioni strettamente biomediche, torna a dare importanza ai problemi ambientali come quelli dello sviluppo demografico, del degrado ecologico e dei rapporti fra l'uomo e gli altri viventi. Nel frattempo i medici rivalutano, anche a livello di analisi dei problemi morali, i metodi decisionali della pratica clinica, e in alcuni casi esplorano la possibilità di applicare i metodi della ricerca empirica – soprattutto epidemiologica – alla valutazione dell'efficacia delle procedure adottate nella soluzione dei conflitti morali e di interessi nella ricerca e nella pratica clinica. Di fatto, i tentativi di applicare le procedure formali, ovvero gli algoritmi decisionali proposti dai manuali di bioetica si rivelano alquanto frustranti, nel senso che i medici si trovano di fronte a situazioni sempre diverse, in cui ogni paziente dimostra diversi gradi di interesse, capacità e bisogno di partecipare al processo decisionale. Vale a dire che non è vero che la maggior parte dei pazienti desideri e sia in grado di partecipare

attivamente alle scelte mediche, né che il loro diritto di partecipare al processo decisionale sia l'elemento davvero fondamentale in tutte le situazioni. Il medico deve innanzitutto predisporsi per aiutare il paziente a esercitare davvero l'autonomia. In tal senso, la dottrina bioetica appare essenzialmente statica e troppo cognitiva, e necessita di una formulazione più flessibile e ritagliata su situazioni reali. L'immagine che la bioetica assume del paziente, come un astratto operatore decisionale, che per caso è anche un malato, mostra tutti i propri limiti: nel senso che ogni paziente va considerato come un individuo unico e complesso, con la sua biografia, le sue proprie esperienze di vita, credenze personali, valori e intenzioni; elementi che peraltro possono essere modificati dalla malattia.

A partire dalla fine degli anni Ottanta, accanto alle discussioni teoriche dei concetti etici o all'analisi di casi individuali, compaiono studi realizzati da medici che si erano lasciati catturare dai problemi dell'etica medica e a cui tuttavia cercavano di trovare soluzioni in modo empirico. Piuttosto che insistere con l'applicazione dei metodi teorici dei teologi o dei filosofi – spesso discussioni su questioni di principio – essi propongono i metodi empirici dell'indagine sociologica e soprattutto dell'epidemiologia clinica. Il passaggio alla ricerca empirica in etica medica rappresenta un positivo sviluppo, anche se non potrà sostituire completamente la riflessione teorica. L'approccio empirico in relazione a scelte cliniche e alle decisioni sostitutive (direttive anticipate) nel contesto delle terapie di rianimazione consente di identificare nuovi problemi etici, di focalizzare l'attenzione su questioni teoriche che nella pratica concreta possono avere conseguenze problematiche, e di valutare la capacità di chi fornisce cure mediche di rendere operativi i principi etici. Infatti, la maggior parte della ricerca empirica pubblicata nella letteratura medica utilizza le metodologie dell'epidemiologia e dell'analisi decisionale piuttosto che i metodi qualitativi della sociologia e dell'antropologia. In tal senso vengono effettuati studi per esaminare gli atteggiamenti verso casi ipotetici, piuttosto che indagare il comportamento di partecipanti a situazioni di vita reale.

Nel corso degli anni Novanta la riflessione bioetica si è progressivamente dedicata alle applicazioni delle tecnologie genetiche e cellulari. Mentre l'applicazione delle biotecnologie in ambito agro-alimentare solleva soprattutto in Europa una reazione di paura per i potenziali rischi ambientali e sanitari derivanti dalla coltivazione e commercializzazione di organismi geneticamente modificati, l'avvento di tecniche di diagnosi molecolare prenatale, di fecondazione*in vitro*e di trasferimento del nucleo cellulare (clonazione) concentra l'attenzione sui valori etici e i diritti in gioco nelle scelte riproduttive e in relazione alla prospettiva di utilizzare gli embrioni umani per scopi di ricerca e per mettere a punto nuove terapie per le malattie degenerative. Accanto alle applicazioni della genetica e dell'ingegneria riproduttiva e cellulare, le controversie bioetiche emergenti riguardano gli studi sul cervello e le ricadute delle nuove conoscenze e tecnologie neuroscientifiche che consentirebbero di diagnosticare anomalie neurologiche associate a comportamenti socialmente devianti, o per lo sviluppo di trattamenti farmacologici con cui potenziare le capacità individuali. Per quanto riguarda le implicazioni etiche della ricerca neuroscientifica e delle ricadute applicative delle tecniche di indagine e intervento medico sul cervello, si tratta di temi ormai oggetto di una specifica riflessione*neuroetica*, che include anche il problema di esaminare i processi neurofisiologici implicati nei giudizi morali.

Assistenza psichiatrica e status sociale dei malati di mente: dalla segregazione alla restituzione della dignità

di Gilberto Corbellini

Per millenni la condizione dei malati di mente è stata influenzata dalla superstizione e dalla percezione della loro pericolosità pubblica. Dal momento che il comportamento disturbato viene pensato come conseguenza di una possessione, può essere considerato come qualcosa di straordinario e quindi un segno positivo, che dà valore alla persona disturbata, oppure come un segno negativo, per cui quella persona deve essere nascosta o eliminata. I malati di mente, in generale, possono essere innocui o pericolosi. Nel primo caso vagano per le città e i villaggi e sono oggetto di lazzi e sostanziale tolleranza; nel secondo caso, è dovere dei familiari tenerli segregati. Anche se gli antichi Romani sono i primi a tentare di definire i contorni legali del comportamento disturbato, fino al tardo Medioevo non cambia quasi nulla, a parte il fatto che molti malati di mente finiscono nelle spire della persecuzione religiosa e dell´Inquisizione. Dal XIV secolo gli ospedali cominciano sistematicamente a farsi carico delle persone con disturbi mentali e senza aiuto.

Le condizioni dei malati di mente peggiorano decisamente con l´avanzare dell´Età Moderna, come conseguenza del fatto che il numero di queste persone aumenta e vengono percepite come un disturbo dell´ordine sociale; la loro segregazione, pertanto, diventa sempre più rigida e la loro gestione un problema di ordine pubblico, non diverso dalla criminalità. Di fatto, con l´avanzare della modernità il rischio di sviluppare una malattia mentale aumenta e spariscono i contesti istituzionali che prima consentivano una gestione familiare e la tolleranza nei confrotni dei soggetti afflitti da queste patologie. La situazione raggiunge livelli problematici alla fine Settecento, quando però nasce la psichiatria.

La nascita della psichiatria, a partire dall'idea che esista una dimensione mentale, disincarnata dell'esperienza umana, la quale può risultare affetta da malattia, consente di superare la tradizionale e antica pratica di segregazioni e violenze ai danni dei malati di mente, sulla base dell'assunto che i loro disturbi possano e debbano essere trattati attraverso il contenimento fisico. Si afferma l'idea, con Pinel, che sia possibile praticare un trattamento "morale", ossia psicologico-rieducativo, cioè che il soggetto "esaurito" e "malato di nervi" debba essere curato in un contesto semplificato e tranquillizzante. Tra la fine del Settecento e gli inizi dell'Ottocento diverse esperienze, a cominciare dal famoso York Retreat, creato dall'avvocato quacquero britannico William Tuke nel 1796, teorizzano e praticano l'uso dell'isolamento del malato di mente in un contesto che voleva essere, almeno in linea di principio, regolato e armonioso.

Le conseguenze legislative della medicalizzazione della follia

Agli inizi dell'Ottocento vengono promulgate le prime leggi psichiatriche, con il compito di sottrarre il trattamento dei malati di mente dalla logica impersonale delle burocrazie amministrative, dei tribunali e della polizia. La legge più importante è quella francese del 1838, ispirata dalle esperienze di Pinel ed Esquirol. Essa stabilisce che è compito dell'autorità amministrativa – e non di quella di polizia – internare i malati di mente, indica come un dovere sociale la cura e il recupero di quei pazienti, e avverte della necessità di prevenire che un eventuale internamento venga deciso in modo arbitrario o

doloso. In Gran Bretagna il County Asylum Act del 1808, ma soprattutto il Lunacy Act del 1845, impongono l'edificazione di asili in ciascuna delle contee del paese, secondo un piano per cui ogni aspetto di queste istituzioni di ricovero viene posto sotto la sovrintendenza dei medici. L'ordine, la disciplina e la tutela dei pazienti sono regolati da provvedimenti assunti dal medico-direttore, che risponde non già all'autorità giudiziaria ma solo alla potente Lunacy Commission, una commissione di medici, giuristi e volontari istituita attraverso il Lunacy Act e che sovrintende al funzionamento di tutti gli istituti britannici.

Anche la Germania realizza numerosi istituti psichiatrici, privilegiando luoghi lontani dalla caotica quotidianità urbana. Nel Granducato di Toscana, viene emanata già nel 1774 una legge che regola le condizioni di vita dei folli, e Vincenzo Chiarugi elabora idee simili a quelle di Pinel. Anche nel Regno di Napoli, durante l'occupazione francese, cioè nel 1813, viene realizzato un manicomio "modello" ad Aversa. L'unificazione politica della penisola italiana mette insieme realtà economiche e livelli medico-sanitari tra loro molto diversi. Alla data del 1866 i manicomi del Regno contano solo 8 mila ricoverati, su una popolazione di 26 milioni di abitanti. Nel 1874 i ricoverati sono saliti a 13 mila, e dal 1875 al 1914, i manicomi passano da 43 a 152, e i ricoverati da 13 mila a 54 mila. La popolazione manicomiale continua a crescere fino alla metà degli anni Sessanta. Se si confronta l'andamento demografico della popolazione manicomiale in Italia, si può notare che esso evolve in modo analogo agli altri Paesi, ma con almeno un decennio di ritardo.

Dopo l'unificazione nazionale, gli psichiatri italiani tentano di promuovere una riforma che renda i manicomi più simili agli ospedali civili. La legge n. 36 del 1904,*Disposizioni sui manicomi e sugli alienati. Custodia e cura degli alienati*, è un successo solo parziale. Se da una lato essa rappresenta un riconoscimento per la disciplina accademica degli psichiatri, dall'altro va però in senso opposto alle loro tendenze medicalizzanti, perché la funzione del manicomio finisce per essere definita in termini giuridici piuttosto che medici. Il regolamento del 1909 accentua il carattere poliziesco della legge, vincolandola a questioni di ordine pubblico. La custodia prende il sopravvento sulla cura: la legge non riguarda tanto la malattia quanto i comportamenti socialmente pericolosi che possono essere causati dalla malattia.

La deistituzionalizzazione

Una critica dei sistemi restrittivi viene portata avanti nell'Ottocento, soprattutto in Gran Bretagna, e in parte negli asili privati negli Stati Uniti, sulla scia dell'esperienza del York Retreat e di John Conolly, che intorno alla metà dell'Ottocento già teorizza il*no restraint*, cioè l'inutilità delle restrizioni meccaniche nel trattamento dei malati di mente. Bisogna però aspettare che in Gran Bretagna, in Francia e soprattutto negli Stati Uniti le idee di Freud comincino a investire le grandi istituzioni pubbliche di ricovero. Negli anni Venti nasce a Londra la Tavistock Clinic, che diventa un punto di riferimento per l'utilizzazione della psicoanalisi in una serie di problemi psicologici, pedagogici e sociali. Nel Nordamerica acquistano grande notorietà le scuole e le istituzioni interessate ad esplorare le possibilità di trattamento psicoanalitico per pazienti anche gravi, tra cui la Menninger School of Psychiatry e il William Alanson White Institute.

Il fatto che i grandi ospedali psichiatrici statali americani non riescano comunque a umanizzarsi, non impedisce il successo delle idee di Freud e dei suoi allievi fra gli psichiatri e gli psicologi degli Stati Uniti, notevolissimo negli anni Trenta e Quaranta e almeno fino

alla fine degli anni Sessanta. La psichiatria psicodinamica americana e la penetrazione delle idee freudiane nella media cultura contribuiscono a preparare l'opinione pubblica al movimento di riforma delle istituzioni psichiatriche. Sull'onda della riforma psichiatrica britannica e per l'impegno personale di John Kennedy, nel 1963 viene votato il Community Mental Health Act che stanzia fondi per i centri di igiene mentale nelle comunità sotto la supervisione del National Institute of Mental Health con lo scopo di avviare un processo di de-istituzionalizzazione. L'applicazione della legge federale non è però sempre felice a livello dei singoli stati, alcuni dei quali, dopo il 1965-66, chiudono gli ormai costosi ospedali psichiatrici statali senza spendere i soldi risparmiati per l'assistenza psichiatrica nella comunità.

In Europa rivestono particolare interesse le esperienze francesi e quelle britanniche. Dopo la seconda guerra mondiale, la Francia viene investita da un movimento di critica della psichiatria tradizionale, in parte ispirata alle idee psicoanalitiche. La discussione, che si apre con quasi due decenni di anticipo rispetto all'Italia, è ispirata da esperienze particolari, come quella dell'ospedale di Saint-Alban, diretto da Paul Balvet, dove viene attuato un coinvolgimento diretto dei pazienti nella conduzione dell'istituzione e in attività lavorative collettive, nonché in sedute di psicoterapia di gruppo. I protagonisti dell'esperienza di Saint-Alban, iniziata nel 1941, e in particolare Lucien Bonnafé e François Tosquelles, danno vita alla Société du Gévaudan, il cui motto è "resistere e creare": dove la resistenza è nei riguardi delle pratiche eugeniche e di segregazione ai danni dei malati di mente, nonché dell'uso di terapie somatiche, ma anche contro il regime di Vichy. Il gruppo tenta di instaurare un clima di convivialità terapeutica e di attiva simpatia per i malati. Agli inizi degli anni Cinquanta, mentre si diffondono i primi psicofarmaci, il dibattito culturale sulla "miseria della psichiatria" suggerisce di guardare assai criticamente alle realtà istituzionali. Da notare che gli psichiatri riformatori della Francia di quell'epoca non mettono in discussione la legge del 1838 né l'istituzione manicomiale in quanto tale; la legge del 1838 sarà, infatti, riformata solo il 27 giugno 1990.

Un radicale processo di revisione della legislazione prende invece avvio in Gran Bretagna all'indomani della fine della seconda guerra mondiale, sulla spinta di esperienze come quella di Maxwell Jones, che teorizza la trasformazione delle istituzioni psichiatriche in luoghi comunitari di accoglienza e di attiva partecipazione dei pazienti. Nel 1957 viene pubblicato un rapporto della Royal Commission on the Mental Health Laws, detto "Percy Report", in cui si afferma che i disturbi mentali devono essere considerati allo "stesso modo delle malattie e disabilità fisiche". Due anni dopo viene votata la prima "nuova" legge psichiatrica dei nostri tempi, il Mental Health Act. La legge britannica del 1959 mira a creare un quadro tale che le ammissioni per ragioni psichiatriche siano, per quanto possibile, informali e trattate il più possibile come le richieste di aiuto fisico.

La legge 180 e le sue conseguenze

In Italia, il problema del trattamento dei malati di mente, e in particolare delle loro condizioni nei manicomi, diventa oggetto di pubblica e accesa discussione in seguito alla pubblicazione, nel 1966 di un libro di Angelo Del Boca, intitolato*Manicomi come lager*, che denuncia la situazione dell'assistenza psichiatrica italiana. Del Boca riferisce di fatto i dati contenuti in un*Libro bianco sulla riforma ospedaliera*diffuso senza clamore dal Ministero della Sanità l'anno precedente. Il Libro Bianco ministeriale parla esplicitamente di "lager" e di "bolge dantesche". Fra l'altro dice che "alla spogliazione fisica del malato mentale segue la spogliazione psichica che continuerà per tutta la degenza". Inoltre, i pazienti "godono

per lo più di un unico trattamento: controllo di ogni atto, umiliazione ed annientamento della personalità, il tu indiscriminato che non contiene alcun briciolo di rispetto e di considerazione".

Nel 1968 arriva una legge che, senza abolirla, corregge in parte quella del 1904. La legge n. 431 del 1968 su "Previdenze per l'assistenza psichiatrica", meglio conosciuta come Legge Mariotti, dal nome dell'allora ministro della Sanità pone fra le altre cose dei limiti alla dimensione dei manicomi, facilita i ricoveri volontari, e sostituisce la vecchia iscrizione sul casellario giudiziale dei ricoverati con una "anagrafe psichiatrica", sul modello dei "Registri psichiatrici" già introdotti in Gran Bretagna (Camberwell Register, 1964) e Stati Uniti.

A seguito di un importante movimento di opinione, caratterizzato dall'influenza delle idee antipsichiatriche adottate dai movimenti di sinistra, e di contingenze politiche, il 13 maggio 1978 il Parlamento italiano approva la legge 180 "Accertamenti e trattamenti sanitari volontari e obbligatori", divenuta impropriamente nota col nome di Legge Basaglia. La legge 180 nasce per iniziativa governativa e sulla base di una larga intesa fra i partiti nell'ambito di un governo di solidarietà nazionale come stralcio della successiva legge istitutiva del Servizio Sanitario Nazionale. Significativo il fatto che in Commissione Igiene e Sanità della Camera il 29 aprile 1978, sotto la presidenza di Maria Eletta Martini e con l'onorevole Orsini come relatore, il progetto di legge psichiatrica viene approvato con ben 31 voti su 32. Il merito principale della sua formulazione e della sua promulgazione è appunto dell'onorevole Bruno Orsini, medico psichiatra, democristiano.

La legge 180 è una legge quadro che impone la chiusura dei manicomi e regolamenta il trattamento sanitario obbligatorio, istituendo i servizi di igiene mentale pubblici. Oltre che mirare alla chiusura dei manicomi, la legge 180 punta anche a ridurre le terapie farmacologiche e il contenimento fisico, e implicitamente auspica l'istaurarsi di rapporti umani rinnovati con il personale e la società, riconoscendo appieno i diritti e la necessità di una vita di qualità dei pazienti, seguiti e curati da ambulatori territoriali. Queste sono le aspettative "ideologiche", ma potremmo anche chiamarle "utopistiche", che si scontrano con una realtà piuttosto inconciliabile, nonché con il fatto che le idee antipsichiatriche che hanno ispirato quella legge vanno perdendo di influenza. Peraltro, come abbiamo già detto, la legge 180 non è seguita da alcun disposto normativo che specifichi modi e tempi di attuazione degli obiettivi, mentre gli sviluppi della ricerca psicofarmacologica e della diagnostica psichiatrica smentiscono i pregiudizi antiscientifici, e consentono di mettere in campo trattamenti sempre più efficaci dei disturbi mentali.

La legge 180 demanda l'attuazione degli obiettivi alle Regioni, le quali legiferano in maniera eterogenea, con risultati del tutto disomogenei sul territorio nazionale. Peraltro nel 1978 le province italiane con un ospedale psichiatrico pubblico sono il 55 percento, e quelle che ne sono prive si avvalgono di strutture private (il 18 percento) o delle strutture di altre province (il 27 percento). Per ben 16 anni le Regioni procedono a spanne e in modo del tutto scoordinato. Finalmente, nel 1994, viene presentato e approvato il progetto obiettivo "Tutela della salute mentale 1994-1996", che stabilisce quali strutture vadano attivate e innesca un processo di riorganizzazione uniforme sul territorio nazionale dei servizi di assistenza sanitaria. Il testo allegato al decreto riconosce i risultati insoddisfacenti e il carattere spontaneistico dei tentativi di applicare la legge 180 sul territorio nazionale. La strategia di intervento che viene proposta dal progetto-obiettivo triennale propone la realizzazione di un modello organizzativo del Dipartimento di salute mentale, suggerisce

progetti specifici per esaurire i “residui” manicomiali, nonché definisce le modalità per monitorare la spesa psichiatrica, identifica un insieme di indicatori di qualità dell’assistenza psichiatrica e richiama la necessità di promuovere la formazione degli operatori. Ma in verità nemmeno il “progetto obiettivo 1994-96” riesce ad attivare concretamente le Regioni, e ci vuole la legge finanziaria del 1995 che decide di penalizzare economicamente le Regioni che entro un termine stabilito non adempiono agli obblighi della legge 180. La legge finanziaria del 1995 dispone così la chiusura definitiva degli ospedali psichiatrici entro il 31 dicembre 1996 (art. 3, comma 5). La legge vieta altresì di utilizzare gli ospedali psichiatrici dismessi per altre attività di carattere sanitario e dispone che i beni mobili ed immobili degli ospedali psichiatrici siano destinati dall’Unità sanitaria locale competente alla produzione di reddito, attraverso la vendita, anche parziale, degli stessi con diritto di prelazione per gli Enti pubblici, o la locazione.

La percezione pubblica della biomedicina: anatomia di una crisi

di Gilberto Corbellini

Si sta meglio di quando si stava peggio, ma…

Chiunque ragioni con un minimo di onestà intellettuale non può fare a meno di riconoscere che oggi si vive più a lungo e in miglior salute di sempre. Per accorgersene basta leggere un qualunque libro sulla storia demografica e sanitaria della nostra specie, o anche solo ricordare che all'indomani dell'Unità d'Italia l'aspettativa di vita media nel Paese, e senza entrare in dettaglio sulle differenze tra nord e sud, era di poco superiore a trent'anni. Forse serve un po' più di onestà, o, meglio, occorre abbandonare qualche pregiudizio e avere un'adeguata istruzione, per riconoscere che la salute è migliorata in generale grazie soprattutto ai progressi delle conoscenze scientifiche e tecnologiche, che hanno attenuato progressivamente la povertà e le diseguaglianze, nonché l'analfabetismo, permettendo, quindi, l'accesso a migliori condizioni abitative e alimentari. Da metà Ottocento la medicina comincia a capire come diventare davvero efficace e sicura: risultato che realizzerà in modi sempre più spettacolari dopo la prima guerra mondiale.

È altresì innegabile che i medici oggi rispettino molto di più i loro pazienti, ed esiste una tutela dei diritti individuali, applicata anche alle persone malate, che non ha precedenti nella storia. Il medico rimane, inoltre, la categoria professionale di cui i cittadini occidentali si fidano di più: uno status conquistato lentamente, grazie anche al fatto che la pratica clinica è diventata efficace, e che è costantemente aumentata la capacità di, e la disponibilità ad, alleviare il dolore fisico e la sofferenza psicologica.

Tutto bene, allora? In realtà, il quadro presenta anche delle zone d'ombra. Intanto, anche se non siamo mai stati meglio, siamo sempre più preoccupati per la salute. Al punto che la domanda di salute appare ingovernabile. Un intreccio di perverse dinamiche di mercato e politiche deresponsabilizzanti o utopistiche di promozione della salute incentivano sia il salutismo sia la medicalizzazione. Il processo di medicalizzazione è da alcuni decenni al centro dell'attenzione del lavoro di sociologi ed epidemiologi, che hanno creato anche un nuovo termine per illustrare la fase estrema di questo processo: il*disease mongering*. Si tratta del fenomeno di negoziazione tra potenziali clienti (o pazienti) e fornitori di servizi (medici, ma soprattutto imprese farmaceutiche) per trasformare in malattie da trattare clinicamente e/o farmacologicamente alcune condizioni che non sono necessariamente malattie, e che non hanno un impatto significativo dal punto di vista della sanità pubblica. La conseguenza è, principalmente, la creazione di un mercato per nuovi prodotti e prestazioni che vengono pubblicizzati attraverso i media da case farmaceutiche, medici e gruppi di pazienti, presentando condizioni quali la calvizie, le disfunzioni erettili, il rischio di osteoporosi, la cellulite, il deficit di attenzione e iperattività nei bambini ecc. come più gravi o più diffuse di quanto non siano. Per non parlare di condizioni che, verosimilmente, sono vere e proprie invenzioni nosologiche, come la sindrome delle gambe senza riposo, alla cui costruzione concorre certamente la promozione da parte delle case farmaceutiche dell'uso di alcuni farmaci per trattamenti che non sono indicati nelle licenze.

Non è il caso di minimizzare condizioni come le disfunzioni erettili o la depressione, che sono problemi clinici molto seri e per i quali esistono farmaci dotati di indiscutibile

efficacia. Ma alcuni di questi farmaci vengono utilizzati anche al di fuori di malattie clinicamente accertate, per potenziare le normali capacità o per evitare di apportare modifiche al proprio stile di vita, che potrebbero evitare di ricorrere a principi chimici, comunque dotati di effetti collaterali. Il fenomeno del*disease mongering*viene criticato soprattutto sulla base di categorie moralistiche. Mentre si tratta verosimilmente anche della conseguenza della naturale ricerca di benessere da parte delle persone, a fronte del fatto che si sono innalzate le aspettative individuali di benessere in ragione del miglioramento degli standard di vita e dei condizionamenti socio-culturali.

Un fatto che, tra l'altro, dovrebbe preoccupare è che l'enfasi sulla salute e il processo di medicalizzazione di aspetti naturali dell'esistenza umana non promuovono una cultura medico-sanitaria che apprezza e valorizza il ruolo della scienza. Nonostante il merito di gran parte di quello che abbiamo guadagnato in salute vada onestamente attribuito ai progressi della medicina scientifica, cresce in modo preoccupante il consumo di medicine alternative. Anche rispetto al rapporto medico-paziente, è singolare che pur essendo incredibilmente migliorato, sia i paziente sia i medici risultino più insoddisfatti oggi rispetto al passato. Non sono infatti mai state così numerose le denunce contro i medici, né l'attenzione per i casi di cosiddetta malasanità è mai stata tanto morbosa. Inoltre, è in aumento tra i medici l'insoddisfazione per la carriera intrapresa. Che cosa sta dunque accadendo?

Aspettative di salute e medicalizzazione

Un punto di partenza per capire come si determinano le aspettative sociali nei riguardi della medicina si può individuare nel rapporto tra domanda di salute e reddito, che ha visto recentemente gli economisti giungere a conclusioni che potrebbero sembrare controintuitive. Richiamando l'attenzione sui limiti e sul carattere fuorviante delle valutazioni delle condizioni di salute e malattia di una popolazione basate sulla percezione dei pazienti, il premio Nobel per l'economia Amartya Sen ha richiamato, in diverse pubblicazioni, che più elevata è la spesa sanitaria di un Paese, più è probabile che coloro che vivono in quel Paese si considerino malati. Nel senso che, se si mettono a confronto, come ha fatto Sen, i diversi stati dell'India, si nota che la morbilità percepita cresce con l'aumento delle aspettative di vita e dell'alfabetizzazione, arrivando a risultare maggiore negli Stati indiani con aspettativa di vita più alta rispetto a quelli dove la salute è oggettivamente peggiore. Dal che, se la morbilità riportata fosse un indicatore obiettivo di salute, si arriverebbe al paradosso che i cittadini statunitensi o quelli italiani sarebbero i meno sani al mondo, e gli abitanti delle zone più povere dell'India quelli con i più elevati livelli di salute.

Questa conseguenza era stata in realtà già prevista alla fine degli anni Cinquanta, quando il microbiologo René Dubos pubblicava*The Mirage of Health*(1959). Nel contesto di una visione ecologica (non ecologistica) della salute e della malattia, Dubos definisce illusoria la previsione che gli investimenti sanitari, in aumento nel contesto delle politiche economiche ispirare dall'idea di*welfare state*, avrebbero ridotto il bisogno di salute delle successive generazioni e quindi annullato i costi per la salute. In realtà la spesa sanitaria è costantemente aumentata e, nel 1965, Dubos sostiene che la crescente domanda di cure mediche sia parzialmente dovuta al fatto che la società si sta proponendo standard superiori di salute via via che diventa più ricca e che la medicina avanza. In particolare l'avanzamento della medicina sta creando una nuova domanda di salute sia in quanto prolunga la vita di anziani e malati, aumentando il numero di persone che hanno bisogno di

cure costanti e costose, sia, soprattutto, in quanto crea un'atmosfera di aspettative crescenti e l'indisponibilità degli uomini a tollerare disagi in passato considerati normali.

Le contestazioni politiche degli anni Sessanta e Settanta non risparmiano la medicina. Diversi intellettuali denunciano il "potere medico" e il fatto che l'ideologia che sarebbe costitutiva delle teorie mediche servirebbe gli interessi delle classi dominanti. Uno degli ispiratori è Michel Foucault il quale, nei suoi studi sulle origini delle dimensioni politico-istituzionali della medicina moderna, cioè della legittimazione istituzionale della clinica in Francia negli anni a cavallo del 1800, pone le premesse per una critica "biopolitica" del "biopotere" medico e dei processi di controllo statale, ad esempio sui comportamenti riproduttivi. Gli effetti più rilevanti della critica politico-ideologica contro la medicina si producono attraverso il movimento antipsichiatrico, di cui sono stati esponenti di spicco Ronald Laing, Thomas Szasz e Franco Basaglia, che nega l'esistenza della malattia mentale e caratterizza la psichiatria come strumento di etichettamento di comportamenti trasgressivi allo scopo di conservare i rapporti di potere esistenti, intervenendo con la segregazione e medicalizzazione dei comportamenti che esprimono un disagio o una critica ai malfunzionamenti della società.

L'efficacia della medicina come sistema di promozione della salute viene messa in dubbio e si afferma anche la tesi che il merito del progresso della salute umana non sia dovuto tanto agli avanzamenti scientifici della medicina quanto al miglioramento dell'igiene e dell'alimentazione. Si diffonde emblematicamente l'uso del termine "medicalizzazione", introdotto nella lingua anglosassone nel decennio precedente, la cui fama e in qualche modo anche la connotazione negativa si deve soprattutto alla pubblicazione nel 1976 di un famoso testo del filosofo Ivan Illich, Nemesi medica. Illich denuncia il fatto che i medici abbiano medicalizzato aspetti naturali della vita, come l'invecchiamento, la morte, il dolore, espropriando i pazienti della capacità di gestirsi le terapie di guarigione e prevenzione. Il sistema della medicina è diventato, secondo Illich, la principale minaccia per la salute.

Sempre nel 1976 l'epidemiologo Thomas McKeown pubblica*The Modern Rise of Population*, in cui mostra, attraverso attraverso l'analisi storica delle statistiche di mortalità, che non sarebbero stati i progressi delle conoscenze biomediche a determinare il declino delle malattie infettive, bensì il miglioramento delle condizioni di vita, delle condizioni igieniche e dell'alimentazione. McKeown insiste sul fatto che le principali malattie sono diventate quelle cronico-degenerative associate a stili di vita non sani e, come conseguenza della sua critica, raccomanda di riformare l'insegnamento medico smettendo di privilegiare il modello biomedico, con le sue connotazioni meccaniciste, nello studio delle malattie per mettere, invece, l'accento sulla sanità pubblica e la prevenzione. McKeown, che non ha mai sminuito il ruolo di alcuni sviluppi della biomedicina come gli antibiotici, consapevole che la sua posizione veniva strumentalizzata dalle posizioni alla Illich, ha in seguito attenuato le sue critiche.

Negli anni Ottanta, la nuova moda dei*social studies*investe anche la medicina, spostando l'interesse sulle pratiche mediche concrete e la realtà sociale ed economica riguardante i problemi della salute, ma anche su questioni razziali, sessuali e bioetiche. Un punto di vista dal basso, che rompe con la sociologia della medicina più ufficiale, è la teoria elaborata da Talcott Parsons, per cui la malattia è intesa come devianza e il medico deve avere il potere di decidere della malattia e della salute del suo paziente, il quale assumendo il ruolo di "malato" automaticamente è sottomesso alle prescrizioni mediche.

Eliot Freidson sostiene, invece, che il medico ha degli interessi personali diversi dal semplice benessere del paziente e che il rapporto medico-paziente è caratterizzato da un conflitto di prospettive. Alla tesi di Parsons, secondo cui il medico sarebbe in grado di definire obiettivamente la malattia, Freidson contrappone l'idea di una costruzione sociale della malattia. Di fatto nell'ambito dell'impostazione costruttivista il tema della medicalizzazione e la messa in discussione delle stesse teorie mediche, sulla base di assunti epistemologici relativisti, assume un'importanza crescente.

Negli ultimi anni si è cominciato a discutere, anche sulla base di un nuovo atteggiamento, del tema della "medicalizzazione" eccessiva della vita umana, con le sue perverse conseguenze: un nuovo atteggiamento che assume in primo luogo la validità e in qualche modo il primato, quantomeno sul piano scientifico, delle conquiste realizzate dalla medicina e dalla sanità pubblica occidentali. Oggi il fenomeno della medicalizzazione della vita umana viene visto come conseguenza di diversi processi. Indubbiamente continua a funzionare un'operazione di estensione della definizione di malattia, che include un sempre più ampio spettro di fenomeni biologici e socio-culturali. Ma la nuova peculiarità che è venuta ad assumere la medicalizzazione è quella di giudicare in chiave psicologica e morale comportamenti o stili di vita associabili al rischio di sviluppare patologie organiche, ovvero considerare tali comportamenti e le situazioni di rischio che producono, come l'obesità o il consumo di alcool e tabacco, delle patologie tout court. Con la transizione epidemiologica alle malattie cronico-degenerative si è manifestata una nuova versione dell'arcaica concezione della malattia come conseguenza di una colpa. È infatti sempre più diffusa la tendenza a credere che le persone si ammalino perché lo vogliono (per esempio che il cancro sia la conseguenza dell'incapacità di vivere in modo soddisfacente evitando lo stress e la depressione) o perché lo meritano (perché fumano o bevono troppo). Le malattie infettive a trasmissione sessuale, per il loro modo di diffondersi, continuano a ricadere in modo praticamente naturale nella categoria della punizione come conseguenza di una trasgressione morale.

Medicina, nuove irrazionalità e tirannia della salute

In questo nuovo contesto, in cui la medicina non riesce a spiegare in modo completo – come in genere si aspetta chi non avendo una formazione scientifica non sa che le scienze mediche operano per definizione sulla base di una conoscenza irriducibilmente incerta dei fenomeni a causa delle peculiarità dei sistemi viventi – e a trattare efficacemente la maggior parte delle cause contemporanee di morte e malattie, si diffondono facilmente atteggiamenti e scelte ancora privi di basi razionali. Ne è testimonianza il successo crescente delle medicine cosiddette alternative, di fatto favorito, nel nuovo contesto, anche dall'efficacia della medicina scientifica, che abbatte comunque le cause più importanti di malattia. Ma si va altresì affermando un uso politico dei medici e della medicina come sistema per ripristinare una moralità pubblica. In pratica, la salute viene collegata alla virtù, e il controllo degli stili di vita nel nome della salute e attraverso un ampliamento del ruolo del medico diventa un meccanismo per combattere il vizio e per disciplinare la società nel suo insieme.

Le nuove politiche sanitarie dei governi occidentali non si occupano ormai più della salute nel senso tradizionale del termine, ovvero come una condizione di buon funzionamento del corpo, consentita dalla disponibilità di metodi efficaci per trattare e prevenire le malattie; piuttosto incoraggiano una ridefinizione della salute nei termini dei modi in cui viviamo. Una buona vita non è più semplicemente una vita lunga, ma una vita

lunga vissuta in salute, cioè virtuosamente. In tal senso, si intensificano le azioni governative volte a promuovere la salute e la conseguenza, apparentemente paradossale e invece del tutto spiegabile, è l'aumento del numero dei cosiddetti "worried well", e dei giovani che un tempo sarebbero stati considerati sani e che oggi, con l'incoraggiamento della medicina "ufficiale", si sottopongono ansiosamente a check-up e fanno indigestione di consigli più o meno sensati per evitare ogni sorta di malattia.

È un fatto incontrovertibile che viviamo in un ambiente che non è mai stato così sano, e che in un certo senso lo è persino troppo, se si considera che la nostra biologia si è tarata evolutivamente rispetto a un ambiente che era molto diverso da questo e che probabilmente alcuni standard di vita, incluse diverse pratiche alimentari, igieniche e medico-sanitarie, mettono a rischio la salute umana in quanto il nostro organismo non è adattato alle nuove condizioni. In ogni caso, aria, acqua e alimenti non sono mai stati così controllati e tuttavia, l'intensa consapevolezza dei rischi sanitari ha come conseguenza il fatto che le persone percepiscano la loro condizione come peggiore. E ciò produce un crescente carico della domanda di salute sul sistema di cure sanitarie che ogni Paese occidentale fa sempre più fatica a sostenere.

Quella che è stata chiamata da Michael Fitzpatrick "tirannia della salute" assume varie forme. Innanzitutto quella di vere e proprie campagne di allarme a livello nazionale o mondiale che paventano l'incombenza di gravi minacce per la salute di qualche particolare categoria sociale (soprattutto donne e bambini) o in relazione a qualche comportamento a rischio. Negli ultimi decenni sono state lanciate diverse campagne di sensibilizzazione sociale riguardanti pericoli per la salute, a cominciare dall'AIDS/HIV, e per proseguire, a seconda dei Paesi e dei momenti, con i pericoli di sviluppare un melanoma come conseguenza dell'esposizione solare, con l'aumentato rischio di trombosi dovuto all'assunzione della pillola anticoncezionale, con le potenziali cause della morte improvvisa del neonato, con la presunta associazione tra vaccino trivalente morbillo-parotite-rosolia e lo sviluppo di forme di autismo nei bambini, o con la minaccia di una diffusione incontrollata della variante umana del cosiddetto morbo della mucca pazza (BSE). Senza dimenticare le intense polemiche che si sono scatenate sui rischi potenziali e reali associati a campi elettromagnetici, organismi geneticamente modificati, protesi al silicone e liposuzione, contaminazione da salmonella per alcuni prodotti alimentari, nitrati nelle falde acquifere, allergeni nell'ambiente (considerati responsabili dell'aumento dei casi di asma soprattutto tra i bambini), inquinamento dell'aria (benzene e polveri sottili).

Le campagne di allarme che negli ultimi anni stanno alimentando la paura per potenziali minacce alla salute presentano caratteristiche abbastanza peculiari. Nel senso che, in genere, riguardano rischi non quantificabili mentre il sussistere di una serie di incertezze nella definizione dei meccanismi che possono trasformare l'esposizione al rischio in un danno effettivo per la salute consente una manipolazione della comunicazione, ovvero una comunicazione sbagliata che invece di fornire informazioni utili scatena il panico. Quasi tutte le campagne di allarme passano attraverso una serie di fasi successive, che vedono, dopo i primi segnali di allarme, il decollo della paura con fenomeni al limite del panico collettivo, quindi una controreazione che mette in discussione la plausibilità scientifica della minaccia sanitaria e quindi un'assuefazione generalizzata. La storia dell'Aids è stata emblematica in questo senso, ma praticamente tutte le campagne di allarme lo sono.

Quello che va sottolineato è che le epidemie di panico sanitario non nascono in modo

spontaneo dall’ansia sociale. Partono tra medici e scienziati, che si allarmano e diffondono l’allarme. Spesso vengono scatenate da rapporti ufficiali di fonte governativa, scientifica o medica, che vengono amplificati dai media. Inoltre, nella costruzione delle minacce sanitarie, funziona spesso un meccanismo di distorsione dell’informazione che gioca proponendo come dato di prova il valore del rischio relativo, senza comunicare anche il rischio assoluto. Come è stato ampiamente dimostrato da diverse ricerche, la scelta del tipo di misura influenza i risultati riguardanti le differenze delle condizioni di salute nei diversi gruppi socio-economici. Per esempio, se si paragona il trend di mortalità tra Paesi europei rispetto a diversi gruppi socio-economici si registrano quadri completamente diversi usando valori assoluti o relativi. In un Paese con un tasso di morte più basso differenze assolute anche molto piccole danno differenze relative più alte rispetto a Paesi con tassi di morte superiori. In tal senso, l’approccio scientifico dovrebbe presentare i dati fondamentali in termini di valori assoluti per la popolazione prima di fornire differenze assolute o relative.

Sia le politiche di promozione della salute sia i programmi di*screening*implicano interventi nella vita di un’ampia parte di persone sane, nella speranza di prevenire le malattie di pochi. Questi interventi possono causare considerevoli conseguenze avverse per qualche sano, spesso senza nemmeno beneficiare una parte di quei pochi, alcuni dei quali si ammaleranno comunque. Negli ultimi anni sono stati messi in discussione dagli esperti i benefici sostanziali prodotti dai programmi di*screening*come lo striscio colpocitologico (pap-test) e la mammografia in termini di riduzione della mortalità per i tumori. Analogamente è stata criticata l’utilità concreta dello*screening*per il PSA (*prostate specific antigen*) come metodo per la prevenzione del cancro alla prostata. Di fatto, dietro la prescrizione e l’uso di questi*screening*vi è una scarsa attenzione al fatto che la loro utilità, nonché sostenibilità economica dipende da valutazioni statistiche che possono entrare in conflitto con le aspettative individuali e sociali. Le politiche e gli interventi di prevenzione della salute hanno cambiato e stanno cambiando i rapporti tra Stato e cittadini. Nel senso che sono diventati o si configurano di fatto come un mezzo attraverso cui lo Stato cerca di ristabilire un contatto diretto con una popolazione che vive in modi sempre più atomizzati. Di fatto restringono le libertà individuali, e la colpa più che l’ansia diventa la risposta comune alle iniziative di promozione della salute. Inoltre hanno trasformato il ruolo del medico, che finisce per servire le politiche governative invece del paziente.

La medicina nella percezione pubblica della scienza

Da un quarto di secolo si effettuano sistematicamente sondaggi sulla percezione pubblica delle scienze e delle tecnologie in numerosi Paesi occidentali, tra cui il complesso dei Paesi che hanno fatto parte dell’Unione Europea; dai dati ottenuti si possono ricavare alcune indicazioni anche sulla percezione della medicina. Sono soprattutto le indagini condotte dall’Eurobarometro, un servizio della Commissione Europea che effettua sondaggi a livello della popolazione dell’Unione Europea, a fornire le indicazioni più utili e interessanti.

Un dato costante è che la medicina si colloca al primo posto nell’interesse dei cittadini, i quali la considerano una scienza come la fisica, la chimica e la biologia – che però vengono dopo nella loro attenzione. Il 33 percento dei cittadini europei considera scienze anche la storia e l’omeopatia. Tra i cittadini europei, quelli che vivono nei Paesi del Nord Europa sono i più alfabetizzati scientificamente e sono più prudenti verso la

diffusione e l'impatto sociale di scienza e tecnologia nella vita quotidiana, nel senso che si aspettano soprattutto miglioramenti della qualità dell'ambiente e la riduzione del consumo di energia e dello sfruttamento delle risorse naturali. Gli abitanti dell'Europa meridionale sono meno alfabetizzati sulle materie scientifiche e hanno aspettative nei riguardi delle scienze e delle tecnologie più differenziate, ma, in generale, guardano con maggior gradimento e ottimismo alle scienze e tecnologie biomediche. I cittadini dei Paesi dell'Europa orientale, da poco entrati a far parte dell'Unione, sono più ottimisti e manifestano meno timori verso scienza e tecnologia, in quanto giudicano che la qualità della loro vita può e deve ancora migliorare rispetto ai livelli delle nazioni economicamente più sviluppate.

I livelli di alfabetizzazione scientifica, cioè la conoscenza di alcune nozioni scientifiche fondamentali e del modo in cui funziona il metodo scientifico, non sono quindi direttamente correlati con un atteggiamento positivo verso la scienza, quanto piuttosto con un atteggiamento prudente. Alcuni studi mostrano che nei Paesi nordeuropei c'è anche una miglior comprensione del metodo scientifico, nel senso che, per esempio, la maggioranza dei cittadini sa come si accerta sperimentalmente l'efficacia di un farmaco. In Italia solo meno del 25 percento lo sa e questo potrebbe spiegare perché sia stato possibile il caso Di Bella, cioè la vicenda che ha visto il diffondersi e l'assurda sperimentazione clinica, sull'onda di un movimento di opinione, di una pseudoterapia anticancro.

Le indagini Eurobarometro sulla percezione delle diverse biotecnologie, dai test genetici agli xenotrapianti, dalla produzione di farmaci mediante l'ingegneria genetica alla utilizzazione di organismi geneticamente modificati per produrre cibo, dalla coltivazione di piante transgeniche alla clonazione di cellule e tessuti, sono strutturate in modo da consentire di mettere in relazione fra loro i giudizi degli intervistati sulla base di quattro parametri: utilità, rischiosità, accettabilità morale e incoraggiamento. I risultati dimostrano che il criterio rispetto a cui viene modulato il rischio è l'utilità immediata percepita, mentre l'accettabilità morale sembra funzionare come un "veto", anche quando la tecnica viene riconosciuta utile.

Oltre ad essere considerate più interessanti, le scienze mediche sono quelle che registrano una valutazione positiva in termini di aspettative per i potenziali benefici. In tal senso, tutte le applicazioni volte a promuovere la salute sono giudicate dai cittadini europei utili, poco rischiose, moralmente accettabili e quindi da incoraggiare a livello di investimenti economici. Quando si parla di utilità, questa ha normalmente a che fare con i bisogni direttamente percepiti, e non con i problemi o le emergenze che risultano da un'analisi obiettiva. Quest'ultima porterebbe a ritenere che non è tanto un ulteriore miglioramento delle opportunità di salute nel mondo sviluppato che servirebbe, quanto affrontare le tragedie sanitarie e ambientali nei Paesi in via di sviluppo. Invece, proprio dalla percezione e dalle aspettative dei cittadini occidentali nei riguardi delle scienze e delle tecnologie, risulta che solo quelle scienze e tecnologie che migliorano la qualità della vita relativamente ad aspetti che possono interessare un minoranza di abitanti del pianeta sono percepite come benefiche, poco rischiose e moralmente accettabili, mentre ricerche o innovazioni che avrebbero un impatto positivo soprattutto sulle condizioni di vita della maggioranza meno fortunata dell'umanità sono viste come inutili, pericolose e immorali. Esempi eclatanti in tal senso sono l'adesione all'uso dei test genetici e la contrarietà all'uso degli organismi geneticamente modificati per la produzione di cibo.

I sondaggi e le indagini sociologiche mostrano che la percezione pubblica della

biomedicina è stata decisamente influenzata da un inquadramento di carattere morale delle innovazioni e dei problemi. La moralizzazione delle biotecnologie ha assunto valenze diverse in differenti contesti. In alcuni casi è servita per elaborare le paure diffuse nella società, nel senso che, in qualche modo, grazie ai ragionamenti ispirati dalle implicazioni etiche sono state prese sul serio preoccupazioni che allo stesso tempo qualcuno giudicava espressione di ignoranza e irrazionalismo. In altri casi ha funzionato come terreno di potenziale confronto e dialogo democratico tra istanze scientifiche e società. In tal senso, in diversi Paesi l'istituzionalizzazione della bioetica ha contribuito a isolare/proteggere la scienza dal ricorso a leggi e regolamentazioni giuridiche emanate sull'onda di risposte emotive, che potrebbero condizionare la libertà di ricerca e il progresso scientifico/tecnologico.

Un ulteriore aspetto, che emerge dall'analisi dei dati raccolti nell'ambito degli studi sociologici che confrontano le aspettative pubbliche e le strategie di ricerca e comunicazione degli scienziati, riguarda le conseguenze che ha sulla percezione pubblica delle nuove tecnologie il fatto, acclarato dalle scienze cognitive, che le percezioni intuitive dei rischi divergono dalle stime obiettive. Nel senso che, come dimostrano le indagini sperimentali, il nostro cervello tende naturalmente a sovrastimare eventi poco probabili e a sottostimare eventi molto probabili. Il problema dei bias cognitivi e dei limiti naturali, cioè dovuti alla nostra storia evolutiva, della razionalità umana implica che nel prendere decisioni usiamo strategie che, lungi dall'aiutarci a ottimizzare le scelte, si fondano su intuizioni fallaci. Questo significa che una comunicazione scientifica mirata a far riflettere sui rischi relativi nell'uso di diverse tecnologie e pratiche non influenza la percezione pubblica. Soprattutto a livello dei risvolti etici. E questo perché se ci sono rischi e incertezze inerenti al fare certe cose, e questi interventi vanno a turbare pratiche tradizionali, culturalmente e socialmente sedimentate, automaticamente queste attività vengono giudicate, in prima istanza, immorali. Indipendentemente dal livello effettivo di rischio/incertezza. In questo senso è fuori discussione che qualsiasi tentativo di distinguere tra analisi dei rischi e dimensione etica è senza senso per il pubblico: far qualcosa che comporta dei rischi è immorale. Perché l'impulso tecnofobico venga attenuato e superato è necassario che trascorra del tempo e che nuove generazioni si sostituiscano a quella resistente.

Le applicazioni tecnologiche giudicate moralmente meno accettabili sono quelle che si ritiene minaccino un ordine naturale dato. Così per la clonazione riproduttiva, la modificazione genetica delle piante di interesse agroalimentare, la creazione di animali transgenici, l'uso di tecnologie per la fecondazione assistita che permettono di usare gameti esterni alla coppia ecc. Il sistema di implicazioni semantiche "naturale = sicuro = innocuo = moralmente buono" è diventato una sorta di "mantra" ideologico che tiene in stato di ipnosi una buona parte della società occidentale. La quale in realtà è riuscita a progredire sino ai livelli che esperiamo quotidianamente assumendo come vero, fino a pochi decenni fa, esattamente il contrario! Se la speranza di vita alla nascita è raddoppiata nel mondo occidentale durante l'ultimo secolo è perché la medicina e varie tecnologie hanno consentito di mettere sotto controllo una serie di rischi "naturali" che minacciavano l'esistenza umana, tra cui fondamentalmente le infezioni. Inoltre, va da sé che i prodotti naturali non sono automaticamente innocui, visto che una significativa parte dei cancerogeni che assumiamo vengono dalle piante, che li sintetizzano per la loro difesa. Senza dire del ruolo di alimenti non tossici, come lo zucchero e i grassi, nel causare le malattie cardiovascolari.

Ad ogni generazione si parla di crisi della medicina. In effetti, la medicina sta attraversando una crisi, nel senso che si trova di fronte a una serie di possibilità di sviluppi. Per cui la crisi della medicina è una crisi dovuta ai successi che ha ottenuto e che continua a ottenere: una crisi in parte per eccesso di possibilità e in parte per eccesso di confidenza.

I fattori che hanno generato le attuali incertezze sono di varia natura. In primo luogo c'è la transizione epidemiologica, che ha determinato un cambiamento dei problemi e delle sfide della medicina. Ancora agli inizi del Novecento la medicina si trovava a combattere soprattutto contro le malattie infettive, le cui cause erano identificabili con agenti patogeni specifici. Oggi le patologie prevalenti sono cronico-degenerative, ovvero si tratta di patologie multifattoriali associate con diversi e individualmente variabili pesi causali a fattori di natura genetica e ambientale. Inoltre, come abbiamo visto, a partire dagli anni Sessanta la medicina è stata oggetto di diverse critiche sociopolitiche, che hanno denunciato sia la natura di sistema professionale di controllo sociale paternalistico e potenzialmente iatrogeno, sia la presunta inefficacia della medicina scientifica nel controllo delle malattie infettive, che sarebbero state invece messe sotto controllo dai miglioramenti dell'igiene e dell'alimentazione. Queste critiche hanno cambiato la percezione politica del ruolo del medico e, insieme all'affermarsi del principio etico del rispetto per l'autonomia del paziente, hanno influenzato le dinamiche comunicative tra medico e paziente, nonché il modo di inquadrare la funzione sociale del medico e delle professioni sanitarie in ambito politico. La reazione dei medici è stata di un certo opportunismo, essi hanno assunto atteggiamenti di compromesso con idee non del tutto ortodosse: una situazione emblematicamente rappresentata dal fatto che nella lingua anglosassone le medicine alternative sono diventate "complementary". Nel frattempo, è cambiata anche la filosofia dell'insegnamento medico, con l'affermarsi di*curricula*che formano i medici alla soluzione di problemi, impoverendoli sul piano delle conoscenze scientifiche e della comprensione delle basi metodologiche della ricerca biomedica. E sono stati introdotti nuovi criteri di governo della pratica medica che prevedono istruttorie e verifiche esterne e che, di fatto, deresponsabilizzano il medico, ma soprattutto ne compromettono l'autonomia.

Infine, ma si potrebbe dire molto altro, si è diffuso il luogo comune per cui la medicina e i medici non godrebbero più della fiducia dei pazienti/cittadini: il che non è vero perché i medici rimangono la figura professionale di cui, come si evince da tutti i sondaggi più recenti, l'opinione pubblica del mondo occidentale si fida di più. I conflitti hanno altre cause, e dipendono in buona parte anche da una minor efficacia e capacità dei medici nella comunicazione con i pazienti. Il problema della percezione sociale della medicina è forse un altro. Nel contesto di una crisi di fiducia generale nei riguardi delle professioni per quanto concerne la loro capacità di autoregolarsi, alimentata anche dall'ideologia recente di una "fine della storia", che diffonde la percezione che la società sia instabile e fuori controllo, si sta affermando l'aspettativa di un controllo esterno sull'attività e la pratica medica, non il rischio per la salute viene comunicato come se fosse "forza di regolazione morale". La difficoltà da parte dei medici e della società nell'affrontare la situazione è anche conseguenza di una stagnazione intellettuale del mondo occidentale, con l'appiattimento della scienza sulla tecnologia, la quale progredisce e crea dissonanze nella percezione pubblica, che portano a invocare più controllo politico e sociale. Insomma sembra essersi innescato un circolo vizioso che si autoalimenta pericolosamente.

Servirebbe una riflessione che, partendo da una onesta analisi dei fattori che sono all'origine della percezione di una crisi della medicina, renda più esplicito lo slittamento che si è determinato tra sfera pubblica e sfera privata riguardo ai problemi della salute, e

sollevi il problema di un cambiamento dei rapporti tra Stato e professione medica; nella prospettiva e con l'intento di creare nuove condizioni socio-culturali per promuovere anche l'autonomia del medico, continuando comunque a sostenere quella del paziente.

A cosa serviva e a cosa può servire la storia della medicina

di Maria Conforti e Valentina Gazzaniga

La storia della medicina ha da sempre accompagnato la medicina stessa: per legittimarla, discuterla, inquadrarne i rapporti con altri saperi, identificarne le origini e definirne le priorità e le motivazioni. Uno dei primi testi del genere, il*De veteri medicina*, fa parte del*Corpus Hippocraticum*: non è un caso, perché le storie della medicina si moltiplicano in corrispondenza delle grandi svolte metodologiche attraversate dalla scienza e dalla pratica medica, ne accompagnano il verificarsi e ne scandiscono conquiste e passaggi, scompaginando e riorganizzando gerarchie di saperi interni, come nel caso dell'avvento della medicina chimica nel Cinque-Seicento, o dell'ascesa e della professionalizzazione della chirurgia nel Settecento, ed esterni, come nel caso dei rapporti con saperi o scienze contigue, come – nei secoli – l'anatomia, la biologia, la biochimica, la genetica.

La storia della medicina è oggi una disciplina caratterizzata dalla piena adesione ai metodi e agli strumenti della ricerca storica. Come tale, ha risentito delle inquietudini, delle crisi e delle rotture che hanno investito questo campo disciplinare: la questione della scelta degli argomenti (soprattutto quando ci si occupa di temi e periodi molto lontani dalla sensibilità contemporanea), la questione della "legittimità" della ricerca storica (ha senso, ed è socialmente utile, preservare la memoria del passato, o si tratta semplicemente di un*divertissement*, di un gioco erudito?), la questione di chi sia abilitato a ricercare e scrivere in questo campo: lo storico della medicina deve essere un medico, o può – e deve – avere una formazione di tipo umanistico? L'ultima domanda sembra contenere già la propria risposta, perché si potrebbe facilmente affermare che chiunque può praticarla, purché produca una ricerca rispondente ai canoni di rigore propri della disciplina: chiarezza di scopi e metodi, uso di documentazione accurata e di prima mano, utilizzo critico delle fonti scritte e materiali, conoscenza del contesto ecc. Nel passato, tuttavia, la storia della medicina è stata considerata parte integrante del sapere del medico, è stata scritta e praticata prevalentemente da medici, e ciò ne ha determinato le caratteristiche e le funzioni.

Nel delineare il rapporto fra sapere medico e sapere storico-medico, c'è infatti un importante fattore da prendere in considerazione: fare storia risponde a un forte bisogno di legittimazione professionale. Nonostante la sua posizione di relativo prestigio anche nelle società antiche, medievali e di età moderna, il medico aveva bisogno di riaffermare la propria preminenza sociale sugli altri curanti (si pensi alla reiterata polemica contro empirici, ciarlatani, o contro figure quali il chirurgo, l'ostetrica, lo speziale) ma anche la centralità della propria professione nei diversi contesti sociali ed economici. Il medico e la medicina sono infatti stati oggetto, nei secoli, di attacchi virulenti e non sempre immotivati: accusati di possedere e trasmettere un sapere libresco e inefficace, di portare alla morte i loro pazienti più spesso di quanto sapessero risanarli, di aver creato, coltivando l'amicizia con i potenti, una "casta" professionale protetta ma priva di meriti reali. Il genere letterario dell'invettiva*in medicos*percorre tutta la letteratura occidentale, e se ne possono citare esempi insigni, e molto divertenti, dall'Antichità ai nostri giorni. La violenza degli attacchi è comunque una testimonianza indiretta del prestigio goduto dai medici, peraltro guardati con sospetto per il fatto di svolgere la propria attività lucrando sulle disgrazie altrui, o su fenomeni variamente percepiti come impuri, disgustosi, portatori di morte,

accostabili ad attività manuali e dunque "inferiori". La storia dell'arte medica ha dunque quasi sempre assolto a una funzione difensiva e celebrativa, se non apertamente apologetica.

Ciò non significa che le storie mediche antiche o di età moderna fossero del tutto prive di rigore, o che non presentassero caratteristiche interessanti: al contrario, hanno spesso contribuito all'evoluzione stessa della scrittura della storia, e sono tra le prime "storie della scienza" del sapere occidentale. L'insistenza sull'origine della medicina, cioè sul periodo privo di evidenze testuali e materiali, affidato a testimonianze orali e a incerte comparazioni (con il contenuto reale di narrazioni e mitologie, con usi e costumi di società primitive contemporanee) è un dato ricorrente in queste storie, e ha contribuito a porre al centro dell'attenzione la questione dell'origine dei saperi empirici e scientifici e della loro dipendenza da bisogni naturali fondamentali, quali quelli di porre rimedio alle patologie e di fornire assistenza ai malati. Un dato interessante di quasi tutte le storie della medicina, fino all'età moderna, è infatti il loro carattere di esplicito o silenzioso rifiuto di un'origine religiosa o divina del sapere medico, anche in un periodo nel quale una storia "laica" dell'evoluzione dell'umanità, svincolata dalla narrativa biblica, era un'impresa assai problematica.

La frequenza con cui i medici hanno scritto la propria storia, fino all'Ottocento e cioè fino all'età della medicina sperimentale, e la qualità di queste ricostruzioni, si deve al fatto che la medicina e la storia sono state nel passato due discipline molto meno lontane di quanto oggi possa sembrare. C'è un motivo profondo del legame stretto tra pratica e teoria della medicina e indagine storico-filologica: per molti secoli, una delle*expertise*richieste al medico sono stati lo studio storico e la collocazione critica dei testi medici, e quindi la padronanza di lingue e di linguaggi tecnici specifici, spesso ormai superati dalla società e dall'epoca cui il medico stesso apparteneva. Se Galeno è stato celebre anche per aver sistemato in un quadro coerente le dottrine e il corpus di Ippocrate e della sua scuola (non si dimentichi che i due principali medici dell'Antichità erano separati da circa sette secoli!), i medici arabi costruirono la loro dottrina attraverso traduzioni ed epitomi da testi redatti in greco e in una civiltà lontana dalla propria, cronologicamente e geograficamente; i medici del tardo Medioevo e del Rinascimento erano fieri delle proprie competenze linguistiche, soprattutto in greco ma anche in arabo e in ebraico, per non parlare del latino, lingua ufficiale della medicina fino al primo Ottocento, quando fu superata definitivamente dalle lingue nazionali. Il sapere medico "alto", di livello universitario, è stato per secoli strettamente intrecciato a un'attività minuziosa, e oggi inimmaginabile, di contestualizzazione e di commento di testi, di individuazione di elementi essenziali e utili – si pensi alle difficoltà connesse alla terapeutica e alla nomenclatura farmacologica e della materia medica – in una letteratura ereditata da età che anche allora erano remote. Il*curriculum*formativo delle università prevedeva anzitutto l'apprendimento di abilità di lettura, interpretazione, riassunto e comparazione con l'osservazione di testi: di medicina, ma anche di filosofia naturale. Le cattedre e gli insegnamenti di "storia della medicina", che in Italia risalgono ai primi decenni dell'Ottocento, derivano quasi tutte, in modo esplicito o implicito, dall'evoluzione in senso storicistico di insegnamenti sulle "dottrine di Ippocrate" o antiche, quando queste erano ormai divenute obsolete sul piano scientifico. La storia della medicina è stata quindi una disciplina medica in senso stretto, praticata da medici e il cui insegnamento è stato considerato per molto tempo una parte necessaria della loro formazione.

Prima dell'avvento della medicina "sperimentale", nella seconda metà del XIX secolo,

la medicina procedeva con risorse che mobilitavano l'esperienza e la soggettività del medico e del curante, e la tradizione consegnata in secoli di scritture mediche, più che mezzi di indagine e di intervento terapeutico dotati di verificabilità, se non di certezza: la medicina si presentava con un sapere incerto e congetturale. Venendo così a questioni di metodo, se la medicina è stata vicina alla storia lo si deve anche al fatto che l'uso di metodi di indagine comuni tra storici e medici caratterizza il periodo classico, ma si prolunga in un certo senso fino all'Ottocento: Ippocrate elabora le sue prognosi attraverso uno studio intenso e prolungato dei sintomi, che gli consente di ricostruire idealmente uno stato di fatto invisibile all'osservatore, e costruisce quindi un sapere empirico e congetturale, valorizzando però anche la testimonianza del paziente e di chi gli è accanto. La semeiotica rinascimentale costruisce sulla lezione ippocratica, filtrata dal galenismo, una complessa architettura di rilevazione di elementi osservativi che non sono solo i sintomi clinici, ma riguardano lo stato dei cieli e l'ambiente in cui il paziente vive, le "arie acque luoghi", le sue abitudini di vita, e successivamente, con l'affermarsi dell'anatomia patologica, lo stato del cadavere comparato con il quadro clinico rilevato in vita. Allo stesso modo, lo storico di età classica, e i suoi successori, ricostruiscono avvenimenti lontani nel tempo e nello spazio, basandosi su testimonianze che possono rivelarsi fallaci o interessate, su "sintomi" rilevati a posteriori, e applicando un canone di verisimiglianza che è ovviamente soggetto a critiche, aggiustamenti e riscritture in seguito alla scoperta di elementi nuovi. I medici erano abituati a consegnare le osservazioni praticate a generi di scrittura diversi, ma che possono essere considerati a vario titolo narrazioni o ricostruzioni di casi. L'attenzione della medicina alla "biografia" dei pazienti non la allontanava di molto da una storiografia in cui uno dei modelli più fortunati era quello, derivato da Plutarco, della serie di "vite" come rappresentative di un periodo o di una professione. Non a caso, molte storie della medicina moderne prendono l'aspetto di collezioni di vite di "medici illustri".

Oggi tendiamo piuttosto a considerare la storia della medicina come una disciplina con uno specifico valore formativo: "una disciplina militante che serve a una migliore conoscenza delle idee scientifiche, al loro avanzamento, all'arricchimento della riflessione filosofica, all'allargamento della sociologia e della storia generale dell'umanità, alla migliore padronanza dei metodi di indagine e valutazione critica dei problemi medici" (M. D. Grmek).

Bibliografia

Percorsi tematici: religione, filosofia, etica, storia e società

La religione come medicina naturale

Benedetti F., *The patient’s brain. The neuroscience behind the doctor-patient relationship*, Londra, Oxford University Press, 2010.
Boyer P., *Religious thought and behaviour as by-products of brain function*, “Trends in Cognitive Science”, 7, 2003.
Burkert W., *La creazione del sacro*, Milano, Adelphi, 2003.

Epistemologia della medicina

Corbellini G., *Filosofia della medicina*, in Vassallo N. (a cura di), Filosofie delle scienze, Torino, Einaudi, 2003.
Corbellini G., Ebm. *Medicina basata sull'evoluzione*, Bari-Roma, Laterza, 2007.
Pagnini A. (a cura di), *Filosofia della medicina*, Roma, Carocci, Roma, 2010.

Dal giuramento ippocratico alla bioetica

Garrard Post S. (a cura di), *Encyclopedia of Bioethics*, New York, Macmillan Refence, 2003.
Jonsen A., *The Birth of Bioethics*, Oxford University Press, New York, 1998.
Jonsen A., *A Short History of Medical Ethics*, Oxford University Press, New York, 2000.

Assistenza psichiatrica e status sociale dei malati di mente: dalla segregazione alla restituzione della dignità

Corbellini G., Jervis G., *La razionalità negata. Psichiatria e antipsichiatria in Italia*, Torino, Bollati Boringhieri, 2008.
Postel J., Quetel C. (a cura di), *Nouvelle histoire de la psychiatrie*, Paris, Dunod, 2004.

La percezione pubblica della biomedicina

Corbellini G., *Perché gli scienziati non sono pericolosi*, Milano, Longanesi, 2009.
Fitzpatrick M., *The tyranny of health*, London, Routledge, 2001.

A cosa serviva e a cosa può servire la storia della medicina

Grmek M., *Introduzione*, in Grmek M. (a cura di), *Storia del pensiero medico occidentale. I. Antichità e Medioevo*, Bari-Roma, Laterza, 1993.
Momigliano A., *La storia tra medicina e retorica*, in id., *Tra storia e storicismo*, Pisa, Nistri-Lischi, 1985.
Porter R., Wear A. (a cura di), *Problems and Methods in the History of Medicine*, London, Croom Helm, 1987.
Temkin O., *An Essay on the Usefulness of Medical History for Medicine*, “Bulletin of the History of Medicine”, 1946.
Webster C., *La storiografia della medicina*, in Corsi P., Weindling P. (a cura di), *Storia della scienza e della medicina. Bibliografia critica*, Roma-Napoli, Theoria, 1990.